



**HAL**  
open science

## Diabète et risque de démence

Éric Frison

► **To cite this version:**

Éric Frison. Diabète et risque de démence. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2019. Français. NNT : 2019BORD0282 . tel-03466538

**HAL Id: tel-03466538**

**<https://theses.hal.science/tel-03466538>**

Submitted on 6 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE  
POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE  
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE  
SPECIALITÉ SANTÉ PUBLIQUE  
OPTION ÉPIDÉMIOLOGIE

Par Eric FRISON  
Né le 25/12/1986 à Djibouti (Rép. Djibouti)

**Diabète et risque de démence**

Sous la codirection du Pr Geneviève CHENE et du Dr Carole DUFOUIL

Soutenue publiquement le 4 décembre 2019

**Membres du jury**

Mme JACQMIN-GADDA Hélène, DR INSERM U1219, Bordeaux  
Mme CHARLES Marie-Aline, DR INSERM, UMR1153, Paris  
M. HANON Olivier, PU-PH, Université Paris Descartes  
M. GODEFROY Olivier, PU-PH, Université d'Amiens  
Mme CHÊNE Geneviève, PU-PH, Université de Bordeaux  
Mme DUFOUIL Carole, DR INSERM U1219, Bordeaux

Présidente  
Rapporteuse  
Rapporteur  
Examineur  
Co-directrice  
Co-directrice

## Diabète et risque de démence

**Résumé :** Le diabète de type 2 est un facteur de risque de démence mais aucun bénéfice d'un contrôle intensif de l'hyperglycémie n'a été démontré jusqu'à présent. Nous avons exploré plusieurs explications potentielles à ces résultats. Tout d'abord, le diabète étant une cause importante de mortalité, nous avons estimé le risque de démence associé au diabète en tenant compte du risque compétitif de décès, dans une cohorte en population générale âgée française. Le diabète était associé à un risque plus élevé de démence et à une réduction de 2 à 3 ans de l'espérance de vie sans démence, sans qu'aucune caractéristique modificatrice de l'effet du diabète ne soit identifiée. Ces résultats confirment l'intérêt de la prévention et du traitement du diabète pour la réduction du risque de démence, pour l'ensemble des personnes âgées diabétiques. Nous avons ensuite estimé le rôle de médiation joué par différentes modifications cérébrales dans l'association entre diabète et statut cognitif. D'une part, nous avons montré que l'effet délétère du diabète sur le risque de démence était significativement médié par un effet distinct sur l'atrophie cérébrale et les lésions cérébrovasculaires, en population générale âgée. D'autre part, nous avons montré que l'effet délétère du diabète sur les performances cognitives était significativement médié par une neurodégénérescence plus élevée, indépendamment des lésions cérébrovasculaires et des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Ces résultats concordants suggèrent l'importance de l'effet direct du diabète sur la neurodégénérescence. Les perturbations métaboliques liées au diabète pouvant expliquer cette association doivent être explorées.

**Mots clés :** Démence, Diabète, Cohorte, Cognition, Médiation.

---

## Diabetes and dementia risk

**Abstract:** Type 2 diabetes is a risk factor for dementia, but no benefit of intensive glycaemic control has been identified so far. We explored several potential reasons for those conflicting findings. First, as diabetes is a major cause of mortality, we estimated the diabetes-associated risk of dementia considering the competing risk of death, in a population-based cohort of French older adults. Diabetes was associated with a higher dementia risk and a 2-to-3-year lower dementia-free life expectancy; no effect modification was shown. These results confirm the potential impact of diabetes prevention and treatment in reducing dementia risk. Second, we estimated the mediating effect of several brain biomarkers in the association of diabetes with cognitive status. We found that (1) brain atrophy and cerebrovascular lesions had a significant and independent mediating effect in the diabetes-dementia association in community-dwelling older adults, and (2) the association of diabetes with lower cognition was significantly mediated by higher neurodegeneration, independently of cerebrovascular lesions and Alzheimer's disease biomarkers. These consistent results suggest the importance of the direct effect of diabetes on neurodegeneration. Diabetes-associated metabolic alterations that may explain this association should be explored.

**Keywords:** Dementia, Diabetes, Cohort study, Cognition, Mediation.

---

### Unité de recherche

Unité INSERM UMR 1219 - Université de Bordeaux – ISPED  
146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux, France

## **REMERCIEMENTS**

### **A Madame Hélène JACQMIN-GADDA,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Soyez assurée de mon plus grand respect.

### **A Madame Marie-Aline CHARLES,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteure de cette thèse. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Olivier HANON,**

Vous avez accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse. Soyez assuré de tous mes remerciements pour l'intérêt et le temps précieux que vous y avez consacré.

### **A Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY,**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail et de vos conseils lors du suivi de ce travail de thèse. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

### **A Madame le Professeur Geneviève CHÊNE,**

Je vous remercie infiniment de la confiance que vous m'avez accordée lors de ces dernières années et de votre bienveillance à mon égard. J'ai énormément appris à vos côtés et grâce à vos conseils. Soyez assurée de toute ma gratitude.

### **A Madame Carole DUFOUIL,**

Je te remercie infiniment d'avoir apporté ta vision d'épidémiologiste experte dans le domaine à ce travail de thèse. Tes conseils et encouragements m'ont permis de mener à bien ce travail. Sois assurée de toute ma gratitude.

**Aux personnes m'ayant conseillé durant ce travail,**

Pierre Joly, Cécile Proust-Lima, Catherine Helmer, Vincent Bouteloup, Camille Sabathé, Jérémie Lespinasse.

**A l'ensemble de mes collègues,**

A l'équipe USMR, pour leurs qualités professionnelles et humaines qui rendent le quotidien si stimulant et agréable !

A l'équipe de coordination MEMENTO, pour le travail primordial réalisé dans la constitution de cette cohorte et pour votre sympathie.

Aux internes de santé publique, anciens et actuels,

A toutes les personnes côtoyées durant ces dernières années.

**Aux participants des études épidémiologiques,**

Car leur implication est à la base de nos travaux.

**Aux amis,**

Appelous, Stéphanois, Bordelais,

Florent, Hélène, Pauline, Albin (mon fillot !) et Agathe : merci d'être là dans les moments importants.

**A Gilles, Maman et Papa,**

Pour votre soutien inestimable malgré la distance et les épreuves. Pour tous les moments ensemble, passés et à venir.

**A Julie, Alice et Camille,**

Pour vos encouragements et votre compréhension durant ces derniers mois. Pour votre joie de vivre et tous nos futurs voyages (même en avion !).

La thèse est finie !

### ❖ Ce travail de thèse a donné lieu aux communications suivantes

#### A. Article publié :

**Frison E**, Dufouil C, Helmer C, Berr C, Auriacombe S, Chêne G. Diabetes-associated dementia risk and competing risk of death in the Three-City study. *J Alzheimers Dis* 2019;71(4):1339-50. doi: 10.3233/JAD-190427.

#### B. Article écrit, prêt pour soumission à *Neurology* :

**Frison E**, Proust-Lima C, Mangin JF, Habert MO, Dubois B, Ousset PJ, Pasquier F, Blanc F, Paquet C, Gabelle A, Ceccaldi M, Annweiler C, Krolak-Salmon P, Béjot Y, Belin C, Wallon D, Moreaud O, Beaufils E, Rainfray M, Jalenques I, Chupin M, Dufouil C, Chêne G, and on behalf of the MEMENTO cohort Study Group. Diabetes and cognition: a pathway analysis in the Memento cohort.

#### C. Communication affichée

**Frison E**, Helmer C, Berr C, Dufouil C, Chêne G. Diabète et risque de démence dans la population générale âgée française : étude des 3-Cités. Journées de Neurologie de Langue Française (10-13 avril 2018, Bordeaux).

### ❖ Autres publications liées au domaine (méthodologiste, PF EUCLID/F-CRIN)

A. Projet Horizon 2020 SENSE-Cog “Ears, Eyes and Mind: The ‘SENSE-Cog Project’ to improve mental well-being for elderly Europeans with sensory impairment” :

1. Regan J, **Frison E**, Collin F, Dawes P, Hann M, Himmelsbach I, Hooper E, Reeves D, Simkin Z, Thodi C, Yang F, Leroi I; SENSE-Cog Trial Development Team. Individualised sensory intervention to improve quality of life in people with dementia and their companions (SENSE-Cog trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2019 25;20(1):80. doi: 10.1186/s13063-018-2973-0.
2. Hooper E, Simkin Z, Abrams H, Camacho E, Charalambous AP, Collin F, Constantinidou F, Dawes P, Elliott R, Falkingham S, **Frison E**, Hann M, Helmer C, Himmelsbach I, Hussain H, Marié S, Montecelo S, Reeves D, Regan J, Thodi C, Wolski L, Leroi I. Feasibility of an intervention to support hearing and vision in dementia: The SENSE-Cog Field Trial. *JAGS* 2019;67(7):1472-1477. doi: 10.1111/jgs.15936

B. Projet Horizon 2020 MEDIT-AGEING “Investigating the impact of meditation training on mental health and wellbeing in the ageing population” :

1. Lutz A, Klimecki OM, Collette F, Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Marchant NL, De La Sayette V, Rauchs G, Salmon E, Vuilleumier P, **Frison E**, Vivien D, Chételat G, and the Medit-Ageing Research Group. The Age-Well observational study on expert meditators in the Medit-Ageing European project. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4:756-764. doi: 10.1016/j.trci.2018.11.002.
2. Poisnel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, Klimecki OM, Marchant NL, Wirth M, de La Sayette V, Rauchs G, Salmon E, Vuilleumier P, **Frison E**, Maillard A, Vivien D, Lutz A, Chételat G; Medit-Ageing Research Group. The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4:714-723. doi: 10.1016/j.trci.2018.10.011.
3. Marchant NL, Barnhofer T, Klimecki OM, Poisnel G, Lutz A, Arenaza-Urquijo E, Collette F, Wirth M, Schild AK, Coll-Adrós N, Reyrolle L, Horney D, Krolak-Salmon P, Molinuevo JL, Walker Z, Maillard A, **Frison E**, Jessen F, Chételat G; SCD-WELL Medit-Ageing Research Group. The SCD-Well randomized controlled trial: Effects of a mindfulness-based intervention versus health education on mental health in patients with subjective cognitive decline (SCD). *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4:737-745. doi: 10.1016/j.trci.2018.10.010.

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

APOE	Apolipoprotéine E
AVC	Accident vasculaire cérébral
Etude 3C	Etude des Trois Cités
HbA1C	Hémoglobine glyquée
HR	Hazard ratio pour rapport des risques instantanés
HSB	Hypersignaux de la substance blanche
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MMSE	Mini Mental State Examination
OMS	Organisation mondiale de la santé
TEP	Tomographie par émission de positrons
TEP-FDG	Tomographie par émission de positrons au 2-désoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose

## TABLE DES MATIERES

---

TABLE DES FIGURES.....	9
TABLE DES TABLEAUX.....	10
1. INTRODUCTION.....	11
1.1. VIEILLISSEMENT COGNITIF.....	11
1.2. DIABETE DE TYPE 2.....	22
1.3. DIABETE ET DEMENCE.....	33
1.3.1. DIABETE, DECLIN COGNITIF ET DEMENCE.....	33
1.3.2. EFFET DES CARACTERISTIQUES DU DIABETE.....	36
1.3.3. MECANISMES POTENTIELS.....	44
2. OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE.....	50
3. MATERIEL.....	51
3.1. ETUDE DES TROIS-CITES.....	51
3.2. COHORTE MEMENTO.....	53
4. RESULTATS.....	56
4.1. DIABETE, DEMENCE ET RISQUE COMPETITIF DE DECES.....	57
4.1.1. INTRODUCTION.....	57
4.1.2. METHODES.....	58
4.1.2.1. ECHANTILLON D'ANALYSE DANS L'ETUDE 3C.....	58
4.1.2.2. PRESENTATION DU MODELE MULTI-ETAT DE TYPE ILLNESS-DEATH.....	58
4.1.3. ARTICLE PUBLIE.....	60
4.1.4. RESULTATS COMPLEMENTAIRES.....	100
4.2. DIABETE, ATROPHIE CEREBRALE, LESIONS CEREBROVASCULAIRES ET RISQUE DE DEMENCE.....	101
4.2.1. INTRODUCTION.....	101
4.2.2. METHODES.....	101
4.2.2.1. ECHANTILLON D'ANALYSE DANS L'ETUDE 3C.....	101
4.2.2.2. DIABETE.....	102
4.2.2.3. DONNEES D'IMAGERIE CEREBRALE.....	102
4.2.2.4. FACTEURS DE CONFUSION POTENTIELS.....	102
4.2.2.5. ANALYSES STATISTIQUES.....	103
4.2.3. RESULTATS.....	108
4.2.4. DISCUSSION.....	115
4.3. DIABETE, BIOMARQUEURS DE LESIONS CEREBRALES ET PERFORMANCES COGNITIVES.....	118
4.3.1. INTRODUCTION.....	118
4.3.2. METHODES.....	119
4.3.2.1. ECHANTILLON D'ANALYSE DANS LA COHORTE MEMENTO.....	119
4.3.2.2. PRESENTATION DES MODELES D'EQUATIONS STRUCTURELLES.....	119



4.3.3. ARTICLE ECRIT .....	125
4.3.4. RESULTATS COMPLEMENTAIRES .....	148
5. DISCUSSION ET CONCLUSION .....	149
5.1. DISCUSSION METHODOLOGIQUE .....	149
5.2. DISCUSSION BIOLOGIQUE ET CLINIQUE DES RESULTATS .....	150
5.3. IMPACT POUR LA SANTE PUBLIQUE .....	154
5.4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	155
RÉFÉRENCES.....	156
ANNEXES.....	178

## Table des figures

Figure 1. Modèle d'évolution de la fonction cognitive lors du vieillissement. ....	12
Figure 2. Projection d'évolution du nombre de cas de démence dans les pays à revenu élevé et dans les pays à revenu faible et intermédiaire, de 2015 à 2050. ....	15
Figure 3. Estimations d'incidence de la démence par catégorie d'âge. ....	17
Figure 4. Représentation schématique du métabolisme du glucose. ....	23
Figure 5. Prévalence estimée du diabète chez les adultes (20-79 ans) ajustée en fonction de l'âge, 2017. ....	28
Figure 6. Mécanismes potentiels de l'effet du diabète sur le risque de déclin cognitif et de démence. ....	45
Figure 7. Rythme de suivi dans la cohorte MEMENTO. ....	55
Figure 8. Modèle multi-état de type « illness-death ». ....	59
Figure 9. Fonction de survie globale à 12 ans selon le statut diabétique à l'inclusion – Etude 3C. ....	100
Figure 10. Incidence cumulée de démence selon le statut diabétique, en prenant en compte le risque compétitif de décès – Etude 3C. ....	100
Figure 11. Représentation du modèle de médiation testé – Etude 3C. ....	104
Figure 12. Représentation des effets estimés – Etude 3C. ....	105
Figure 13. Estimation de l'effet joint des médiateurs - Etude 3C. ....	106
Figure 14. Diagramme de flux de sélection de l'échantillon d'étude – Etude 3C. ...	108
Figure 15. Représentation graphique du modèle structurel – Cohorte MEMENTO. ....	122
Figure 16. Représentation graphique du modèle de mesure – Cohorte MEMENTO. ....	123
Figure 17. Estimation des paramètres du modèle de mesure - Cohorte MEMENTO. ....	148

## Table des tableaux

Tableau 1. Critères diagnostiques du diabète selon l'Organisation mondiale de la santé et l'Association américaine du diabète.....	26
Tableau 2. Critères diagnostiques des états prédiabétiques selon l'Organisation mondiale de la santé et l'Association américaine du diabète.....	27
Tableau 3. Essais cliniques randomisés évaluant l'effet d'un contrôle intensif de l'hyperglycémie sur les fonctions cognitives. ....	42
Tableau 4. Comparaison des caractéristiques selon l'inclusion ou non dans l'échantillon d'analyse pour les participants âgés de 65 à 80 ans – Etude 3C.....	110
Tableau 5. Caractéristiques à l'inclusion selon le statut diabétique – Etude 3C-Bordeaux et 3C-Dijon (N = 2 310). ....	111
Tableau 6. Association ajustée entre statut diabétique à l'inclusion et risque de démence toute cause (modèle de Cox à entrée retardée sur l'âge d'inclusion) – Etude 3C-Bordeaux et 3C-Dijon (N = 2 310). ....	113
Tableau 7. Association ajustée* entre diabète et risque de démence : effet total, direct et indirect via les biomarqueurs de lésions cérébrales – Etude 3C-Bordeaux et 3C-Dijon (N = 2 310).....	113
Tableau 8. Association ajustée* entre diabète et risque de démence : effet total, direct et indirect via les marqueurs d'imagerie de lésions cérébrales –Approche Inverse Odds Weighting. ....	114

# 1. Introduction

## 1.1. Vieillessement cognitif

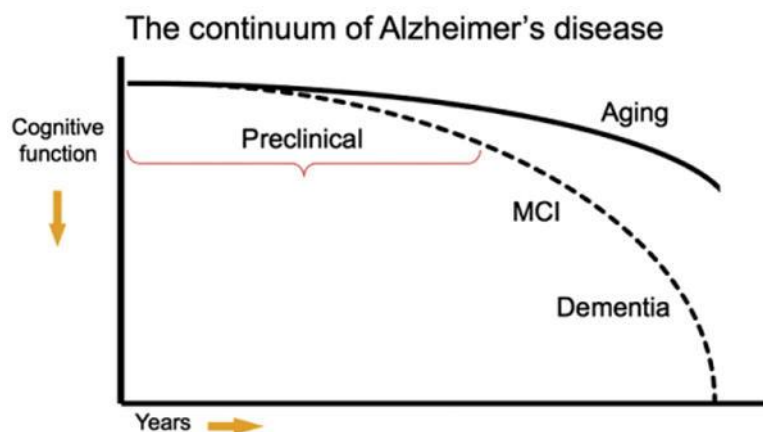
### Définition et classifications

Le vieillissement cérébral peut débuter dès le jeune âge adulte et s'accompagne d'une altération progressive des fonctions cognitives : attention complexe, langage, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, activités perceptivomotrices ou cognition sociale (1).

Ces altérations sont le plus souvent infracliniques et sans aucun impact sur les activités de la vie quotidienne. Elles peuvent aussi évoluer vers un trouble cognitif léger (*mild cognitive impairment*), caractérisé par un déclin cognitif modéré dans un ou plusieurs domaines de la cognition, mais qui n'interfère pas avec les activités de la vie courante (1,2). La personne atteinte d'un trouble cognitif léger peut ainsi réaliser les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne, au prix d'un plus grand effort ou avec plus de difficultés (classifications diagnostiques en **Annexe 1**). Si cette altération des fonctions cognitives devient importante, elle va significativement impacter la capacité à réaliser des activités de la vie quotidienne et le fonctionnement social jusqu'à la dépendance, on parle alors de démence (1,3) (classifications diagnostiques en **Annexe 2**). Tout au long de la vie, il semble exister un continuum entre cognition normale, trouble cognitif léger et démence, si bien que lors du vieillissement cérébral pathologique, une personne peut successivement passer d'un état cognitif normal à un trouble cognitif léger puis à une démence.

Le diagnostic de démence est fondé sur un ensemble de symptômes (syndrome) et les causes associées sont potentiellement multiples.

La cause la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer, qui concerne près de deux tiers des cas de démence survenant après 60 ans (4). Après une période asymptomatique pouvant durer plusieurs dizaines d'années (5), les troubles cognitifs sont les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer, touchant initialement la mémoire dans la présentation la plus classique (amnestique). Cependant, des formes atypiques (non amnestiques) existent, dans lesquelles d'autres fonctions cognitives (langage, capacités visuospatiales ou fonctions exécutives) sont atteintes avant la mémoire (3,6). Ces troubles cognitifs légers peuvent ensuite évoluer vers une démence de type Alzheimer (**Figure 1**).



**Figure 1. Modèle d'évolution de la fonction cognitive lors du vieillissement.**  
(Source: Sperling RA et al, Alzheimer's and Dementia 2011;7:280-292) (7)

Les causes de la maladie d'Alzheimer restent à démontrer mais l'hypothèse physiopathologique de la cascade amyloïde est la plus fréquemment avancée. En effet, les lésions cérébrales anatomopathologiques spécifiques sont les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques sont composées de protéines  $\beta$ -amyloïde, dérivées du clivage de l'*amyloid precursor protein*. Les dégénérescences neurofibrillaires sont constituées de protéines tau hyperphosphorylées. La présence de ces deux types de lésions est indispensable pour le diagnostic neuropathologique, mais elle n'est pas suffisante pour le diagnostic de démence de type Alzheimer. En effet, dans certaines études neuropathologiques, 30% à 50% des individus décédés sans démence présentaient des plaques amyloïdes à l'autopsie, et des dégénérescences neurofibrillaires étaient présentes chez 100% des individus âgés (8,9). Ces deux types de lésions s'accompagnent d'une perte progressive des neurones et des synapses et d'une atrophie cérébrale (diminution des volumes de substances blanche et grise), indicateurs de la neurodégénérescence qui conduit à la démence. Dans la MA, les dépôts de protéines  $\beta$ -amyloïde dans les vaisseaux sanguins cérébraux (angiopathie amyloïde cérébrale) peuvent aussi favoriser le développement de lésions cérébrovasculaires (6). Par ailleurs, l'étude des formes familiales de démence de type Alzheimer (qui représentent moins de 1 % des cas) a mis en évidence le rôle majeur de la protéine  $\beta$ -amyloïde dans cette maladie. En effet, ces formes familiales sont associées à des mutations des gènes codant les protéines *amyloid precursor protein*, préséniline 1 et préséniline 2, qui sont impliquées dans le métabolisme de la protéine  $\beta$ -amyloïde (6).

La seconde forme la plus fréquente de démence est la démence vasculaire. Elle se caractérise par la présence de lésions cérébrales diffuses ou multifocales

secondaires à une atteinte des petits et gros vaisseaux cérébraux. L'évolution des symptômes de la démence vasculaire est plus irrégulière que l'évolution de la démence de type Alzheimer, avec des aggravations brusques liées à la survenue des lésions cérébrales. Les déficits cognitifs au premier plan touchent l'attention, les fonctions exécutives et le traitement de l'information (10). La mémoire, le langage et les praxies sont touchées de façon plus variable.

Plusieurs études anatomopathologiques en population générale ont montré que les formes exclusives de démence de type Alzheimer et de démence vasculaire sont moins fréquentes que la démence mixte, qui se caractérise par la présence de trois types de lésions neuropathologiques : plaques amyloïdes, dégénérescences neurofibrillaires et lésions cérébrovasculaires (4,11). Plusieurs études ont ainsi montré que des lésions cérébrovasculaires sont présentes chez 50% à 80% des personnes avec un diagnostic clinique de démence de type Alzheimer (12–14), et que seulement 10% des personnes avec un diagnostic clinique de démence présentent exclusivement des lésions vasculaires (12). Plus largement, les lésions cérébrales secondaires à une atteinte des vaisseaux cérébraux contribueraient à plus de 50% des cas de démence dans le monde, démence de type Alzheimer compris (15).

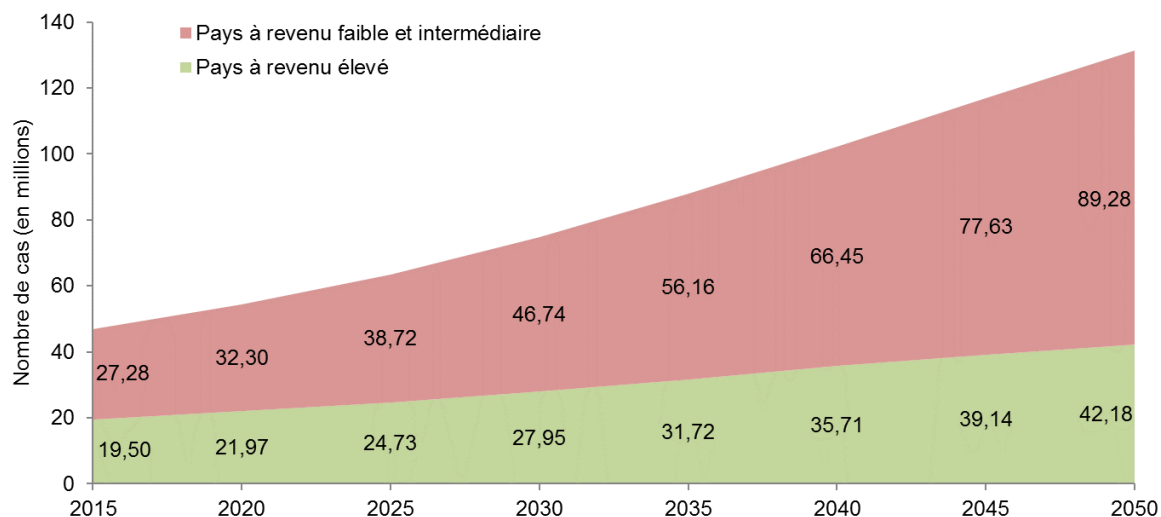
Les autres causes de démence notables sont les démences frontotemporales et les démences à corps de Lewy. Les démences frontotemporales sont caractérisées par l'apparition insidieuse et progressive de troubles du comportement, des fonctions exécutives et du langage (16). Elles représentent entre 5% et 10% des cas de démences, notamment à début précoce avant 65 ans (4). À l'imagerie, les DFT se caractérisent par une atteinte limitée aux lobes frontaux et temporaux : atrophie, hypoperfusion et hypométabolisme. Les démences à corps de Lewy représentent environ 5% des démences (4). Elles regroupent les démences liées à la maladie de Parkinson et les démences liées à la maladie à corps de Lewy (17–19). Ces deux entités cliniques présentent des différences sur leurs symptômes initiaux (syndrome parkinsonien pour la première, troubles cognitifs fluctuants touchant l'attention et les fonctions exécutives, hallucinations visuelles récurrentes pour la seconde), mais leurs symptômes vont converger au cours de la progression (17). Le groupe des démences à corps de Lewy est caractérisé par la présence d'inclusions neuronales d'alpha-synucléine, associées à une perte neuronale.

Dans la suite de ce travail, nous nous sommes intéressés aux démences sporadiques, de début tardif (après 65 ans), en excluant les démences de début précoce.

## **Epidémiologie et impact**

Dans le monde en 2015, près de 47 millions de personnes vivaient avec une démence, et près de 9,9 millions de nouveaux cas de démence sont apparus cette année-là (20). La prévalence de la démence a plus que doublé en 25 ans (20 millions de cas en 1990), et devrait tripler d'ici 2050, avec plus de 130 millions de cas de démences attendus (20–22) (**Figure 2**). La majeure partie de cette augmentation concernera les pays à revenu faible et intermédiaire (selon la classification de la Banque mondiale en 2015 (23)). La proportion de cas de démence issus de ces pays passera ainsi de 58% en 2015 à 68% en 2050 (20). Cette augmentation de la prévalence est fortement associée à l'augmentation de l'espérance de vie et au vieillissement de la population mondiale car l'incidence de la démence augmente de façon exponentielle avec l'âge (20).

Des travaux récents suggèrent une diminution de l'incidence de la démence entre 20% et 40% selon les études et les époques comparées lors des 20 dernières années dans les pays à revenu élevé (24). L'amélioration du niveau d'études, la diminution de la prévalence de certains facteurs de risque cardiovasculaire et l'amélioration de leur prise en charge font partie des explications avancées (6,25–27). A l'opposé, une étude menée au Japon a rapporté une augmentation de la prévalence de la démence entre 1985 et 2012, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de la démence depuis 1988 (28). L'étude des tendances séculaires d'incidence des démences dans l'ensemble des continents et la compréhension des causes de la diminution observée dans quelques pays occidentaux restent à être mieux décrites.



**Figure 2. Projection d'évolution du nombre de cas de démence dans les pays à revenu élevé et dans les pays à revenu faible et intermédiaire, de 2015 à 2050.**

Source: World Alzheimer Report 2015 (20). Classification de la Banque mondiale en 2015 : pays à revenu faible et intermédiaire : produit intérieur brut (PIB) par habitant  $\leq$  12 475 dollars américains ; pays à revenu élevé : PIB/habitant  $>$  12 475 dollars américains.

### **Prise en charge de la démence**

Il n'existe pas de traitement curatif de la démence (hors démences secondaires à une autre cause organique). Aucun des médicaments testés jusqu'à présent n'a démontré d'efficacité clinique lors d'études de phase III chez des patients présentant un trouble cognitif léger ou une démence (29).

Les traitements disponibles sont symptomatiques et visent à diminuer les troubles cognitifs : inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, rivastigmine, et galantamine) et mémantine (antagoniste non compétitif des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate). Ils ont montré un bénéfice modeste sur la cognition et l'autonomie chez les personnes démentes, avec très peu de données sur l'effet au-delà de 6 mois de traitement, et ces traitements ne sont pas recommandés pour les personnes présentant des troubles cognitifs légers (21). En 2016, la Haute Autorité de Santé a conclu à un service médical rendu insuffisant de ces médicaments pour justifier leur remboursement, devant leur efficacité modeste et le risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves (notamment troubles digestifs, cardiovasculaires ou neuropsychiatriques). Par suite de cet avis, ces médicaments ne sont plus remboursés par l'Assurance Maladie en France depuis août 2018 (30).

Faute de traitement curatif, la prise en charge de la démence se concentre principalement sur la stimulation des fonctions cognitives et physiques (entraînement et réhabilitation cognitive, promotion de l'activité physique), la gestion des troubles



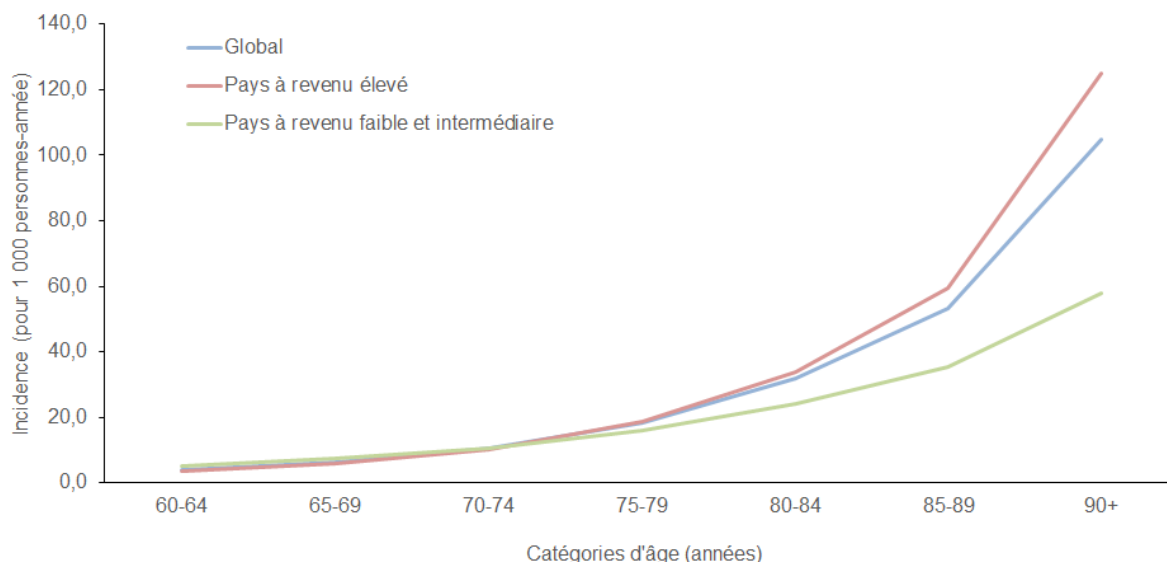
neuropsychiatriques, et la prise en charge de la dépendance par des interventions multidisciplinaires et individualisées, incluant aussi les aidants (21).

### **Facteurs de risque**

Les facteurs de risque certains non modifiables de démence sont l'âge, et certains génotypes.

Les données les plus complètes au niveau mondial sur l'incidence de la démence selon l'âge sont issues d'une méta-analyse publiée en 2015, à partir des données de 46 études à travers le monde (20). Globalement, l'incidence de la démence double pour chaque augmentation d'âge de 6,3 ans, allant de 3,9 cas pour 1 000 personnes-année dans la catégorie d'âge 60 à 64 ans à 104,8 cas pour 1 000 personnes-année après 90 ans. Il existe cependant une hétérogénéité entre les régions du monde (**Figure 3**), avec une incidence de la démence plus élevée dans les pays à revenu élevé que dans les pays à revenu faible et intermédiaire. L'augmentation de l'incidence de la démence avec l'âge s'explique, comme pour la majorité des maladies chroniques, au moins en partie par l'augmentation de la fréquence et de la durée d'exposition aux facteurs de risque au cours du vieillissement. L'hétérogénéité d'incidence entre les régions du monde pourrait donc refléter en partie les différences de distribution et de contrôle des facteurs de risque de démence entre les pays.

L'Apolipoprotéine E (APOE) est une lipoprotéine qui joue un rôle clé dans le métabolisme des lipides, en contrôlant leur transport et leur distribution dans les tissus et cellules (31). Le risque de démence toute cause et le risque spécifique de démence de type Alzheimer sont associés au génotype de l'APOE (32). Ainsi, les porteurs d'une ou deux copies de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'APOE ont en moyenne un risque de démence de type Alzheimer multiplié par 3 et par 12 respectivement par rapport à ceux qui ne sont pas porteurs de cet allèle. Cet effet pourrait en partie s'expliquer car l'allèle  $\epsilon 4$  de l'APOE favorise l'agrégation cérébrale de la protéine  $\beta$ -amyloïde et la neuro-inflammation, et diminue la plasticité synaptique et la réponse aux lésions neuronales (31). Des études d'association pangénomique ont également identifié plus de 20 polymorphismes génétiques associés avec un risque augmenté de démence de type Alzheimer (6). Ces gènes identifiés sont impliqués dans des voies impliquant le système immunitaire et la réponse inflammatoire, le métabolisme lipidique et du cholestérol.



**Figure 3. Estimations d'incidence de la démence par catégorie d'âge.**

Source : World Alzheimer Report 2015 (20)

En ce qui concerne les facteurs de risque modifiables de démence, plusieurs publications et rapports récents ont synthétisé la littérature sur le sujet (4,21,33).

Il existe des preuves robustes qu'un niveau bas d'éducation (scolarisation jusqu'à l'école primaire seulement) est un facteur de risque de démence. Ainsi, les individus avec un niveau bas d'étude présentent un risque près de 60% plus élevé de démence (21). Plusieurs hypothèses sont susceptibles d'expliquer cette association. D'une part, le niveau d'éducation plus élevé va favoriser une plus grande application des comportements bénéfiques en santé, un meilleur état de santé et une diminution de l'exposition à des facteurs de risque modifiables de démence. D'autre part, selon le concept de « réserve cognitive », à niveau équivalent de lésions cérébrales, les personnes avec un niveau d'éducation plus élevé ont un risque plus faible de trouble cognitif et de démence (34). Ainsi l'éducation, l'activité professionnelle et les activités cognitives tout au long de la vie permettraient d'acquérir un « capital » cognitif permettant de mieux supporter les lésions cérébrales et de produire des mécanismes plus efficaces de compensation du déclin cognitif, mais les mécanismes ne sont pas encore bien compris (35).

Le tabagisme actif est un facteur de risque qui augmente de près de 60% l'incidence de la démence chez les sujets âgés de plus de 65 ans (21). Si l'association du tabagisme actif avec le déclin cognitif peut s'expliquer en partie par l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire, les composés chimiques contenus dans la fumée de cigarette augmentent aussi le stress oxydatif et l'inflammation et pourraient donc jouer un rôle dans cette association (21).

Une consommation élevée d'alcool, au-delà des seuils maximum recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (plus de 21 verres/semaine chez l'homme soit 3 verres/jour en moyenne, ou plus de 14 verres/semaine chez la femme soit 2 verres/jour en moyenne) est aussi considérée comme un facteur de risque de démence (36,37). Une étude récente menée à partir des données d'hospitalisation de 30 millions d'individus français a mis en évidence une association forte entre un diagnostic de troubles liés à la consommation d'alcool (consommation excessive d'alcool ou maladies secondaires à une consommation excessive d'alcool) et une augmentation du risque de démence (hazard ratio – HR – proche de 3 pour les hommes et les femmes) (38). Cet effet délétère de la consommation excessive d'alcool peut s'expliquer d'une part par les lésions cérébrales causées par différents facteurs : la neurotoxicité directe de l'éthanol et de son métabolite acétaldéhyde, la déficience en thiamine secondaire à la consommation chronique d'alcool (responsable de syndrome de Korsakoff, d'encéphalopathie de Wernicke), et les maladies liées à la consommation excessive d'alcool (encéphalopathie hépatique, épilepsie, traumatismes crâniens), et d'autre part par l'association avec d'autres facteurs de risque (tabagisme, hypertension artérielle) et maladies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral – AVC – par exemple) (37).

L'inactivité physique (pas d'activité physique ou très peu d'activité physique légère, avec des méthodes de mesures variant selon les études) est associée à une augmentation du risque de démence proche de 40% chez les sujets âgés de plus de 65 ans (21). Cependant, dans une méta-analyse récente de 19 études de cohorte, l'association n'était observée que lorsque l'activité physique était mesurée dans les 10 ans précédant le diagnostic de démence (39), pendant la probable phase préclinique de la maladie, ce qui questionne la causalité de l'association entre activité physique et démence. Un effet potentiellement bénéfique de l'activité physique régulière pourrait s'expliquer par son action au niveau vasculaire et métabolique : réduction de la pression artérielle, de l'insulinorésistance et de l'hypercholestérolémie, et amélioration de la perfusion cérébrale notamment (4).

Une alimentation de type régime méditerranéen (caractérisé par une consommation importante de céréales, fruits, poissons, légumineuses et légumes) a été associée à une diminution du risque de démence proche de 30% chez les personnes âgées de plus de 65 ans (40). Cette possible association pourrait s'expliquer en partie par la réduction des troubles métaboliques (réduction de la glycémie et de l'insulinorésistance) et de la survenue de maladies cardiovasculaires liées au régime méditerranéen (41).

Concernant les facteurs vasculaires et métaboliques, l'hypertension artérielle (pression artérielle systolique > 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique > 90 mmHg) et l'obésité (indice de masse corporelle IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) à mi-vie, entre 45 et 65 ans, sont des facteurs de risque associés à une augmentation de près de 60% du risque de survenue de démence après 65 ans (21,42). Les dyslipidémies (élévation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides, diminution du HDL-cholestérol) ont été quant à elles associées de manière inconstante à un risque augmenté de déclin cognitif et de démence (4,33). Le diabète de type 2 est un trouble métabolique associé à une augmentation du risque de démence, qui sera présenté de façon plus détaillée dans les chapitres 1.2 et 1.3.

La présence de symptômes dépressifs (tristesse, diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir, perte ou gain de poids significatif, troubles du sommeil, agitation ou ralentissement psychomoteur, sentiment de dévalorisation, diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer) est associée de manière répétée à un risque presque doublé de survenue de démence dans les études observationnelles (4). Cependant, une étude récente a suggéré que c'était seulement dans les 10 ans précédant le diagnostic de démence que l'on observait des symptômes dépressifs plus élevés chez les sujets qui allaient développer une démence, par rapport aux sujets ne développant pas de démence (43). Il est donc possible que la dépression soit un signe prodromal de démence.

Parmi les autres facteurs de risque explorés plus récemment, on peut citer l'isolement social et les troubles auditifs. L'isolement social (faible participation aux activités sociales, contacts sociaux moins fréquents et sentiment déclaré de solitude) pourrait augmenter de près de 60% le risque de démence (21), possiblement par une diminution de l'activité cognitive et physique, d'une sensibilité accrue au stress et d'un moindre accès aux services de santé (44). La présence de troubles auditifs modérés à sévères à mi-vie (seuil auditif > 25 décibels en audiométrie tonale dans les études) pourrait presque doubler le risque de démence d'après une méta-analyse récente (21), bien que les mécanismes liant troubles auditifs et démence ne soient pas élucidés.

Certains des facteurs de risque de démence cités ci-dessus sont soit des causes de survenue du diabète de type 2 (alimentation riche en graisses et sucres par opposition au régime méditerranéen, inactivité physique et obésité) soit fréquemment associés à la présence d'un diabète de type 2 (âge avancé, niveau d'éducation bas, consommation d'alcool et de tabac, hypertension artérielle et dyslipidémie,

dépression). Il est donc important de prendre ces facteurs en compte dans l'étude de l'association entre diabète de type 2 et démence.

### **Prévention et réduction du risque de démence**

Selon l'OMS, près de 35% des cas de démence sont attribuables à des facteurs de risque modifiables (21) . La revue systématique de la littérature (études observationnelles et essais cliniques) menée par des experts lors de l'élaboration des recommandations de l'OMS pour la réduction du risque de déclin cognitif et de démence a conclu à l'absence d'interventions spécifiques à un facteur de risque qui soient efficaces avec un haut niveau de preuve (33). Un niveau de preuve modéré a été retenu pour les interventions suivantes, dans la prévention du risque de déclin cognitif et de démence : promotion de l'activité physique, adhérence à un régime alimentaire de type méditerranéen, réduction de la consommation d'alcool, réduction du surpoids ou de l'obésité à mi-vie (33). Les experts de l'OMS ont estimé que les autres interventions étudiées présentaient un niveau de preuve faible à très faible (intervention d'arrêt du tabac, supplémentation vitaminique et en acides gras, interventions cognitives, activités sociales, traitement de l'hypertension artérielle, traitement intensifié de l'hyperglycémie chronique du diabète de type 2, traitement de l'hypercholestérolémie à mi-vie, traitement de la dépression, et traitement des troubles auditifs).

Le constat de la présence simultanée fréquente de facteurs de risque modifiables de démence chez les personnes âgées (alimentation, inactivité physique et cognitive, facteurs de risque cardiovasculaire) avait déjà conduit au développement de stratégies de prévention visant plusieurs facteurs de risque. Plusieurs interventions multimodales ont été évaluées récemment dans des essais cliniques randomisés. L'essai clinique randomisé FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) a mis en évidence une différence significative sur la fonction cognitive mesurée après 2 ans, en faveur d'une intervention multimodale (intervention nutritionnelle, entraînement à l'exercice physique, entraînement cognitif, et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémie) par rapport au groupe contrôle (conseils de santé réguliers sur la même durée), chez des personnes Finlandaises âgées de 60 ans et plus, sans trouble cognitif à l'inclusion et à risque élevé de démence (45). Ces résultats prometteurs ont conduit au développement d'autres essais évaluant une intervention multimodale similaire dans d'autres pays

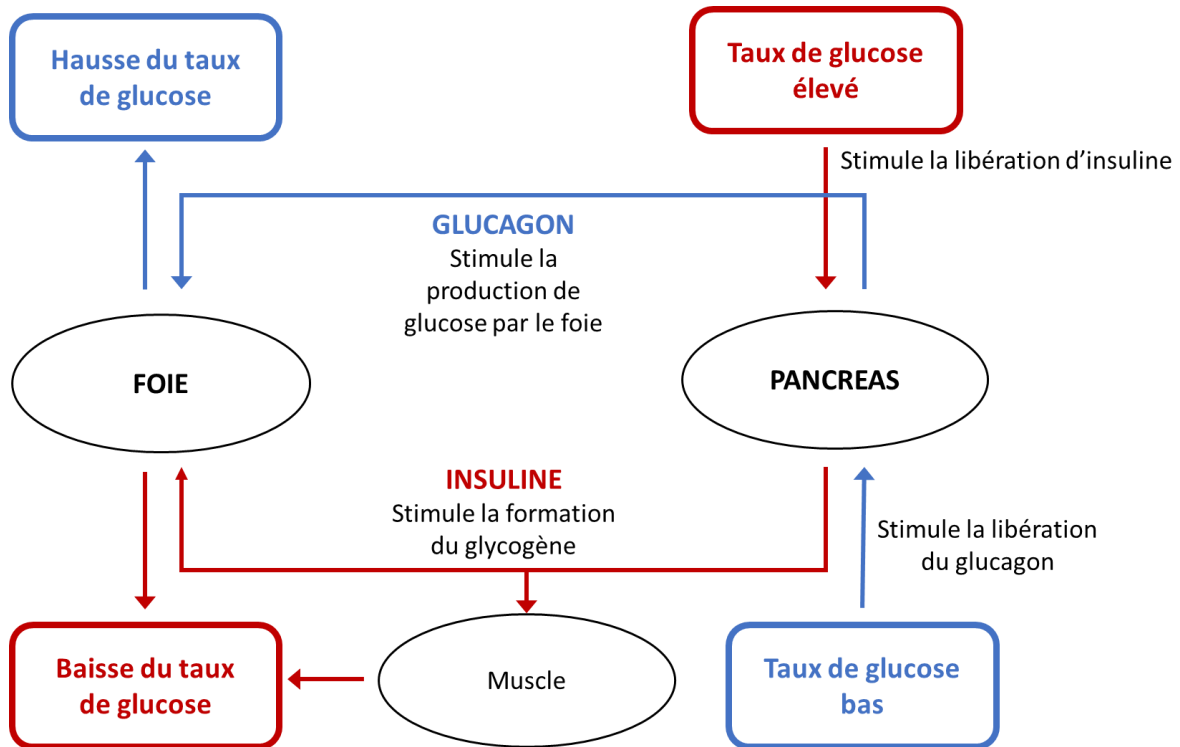
(Etats-Unis, Singapour, Australie et Chine), qui sont en cours (46). L'essai clinique randomisé en grappes PreDIVA (*Prevention of Dementia by Intensive Vascular care*) n'a mis en évidence aucune différence significative sur l'incidence cumulée de démence toute cause et le niveau d'incapacité durant 6 ans de suivi, entre une stratégie de suivi régulier renforcé du risque cardiovasculaire (tabagisme, nutrition, activité physique, poids, pression artérielle, glycémie, lipidémie) et la prise en charge habituelle chez des patients de la population générale Hollandaise âgés de 70 ans et plus (47). L'essai clinique randomisé MAPT (*The Multidomain Alzheimer Preventive Trial*) n'a montré aucune différence significative sur l'évolution des performances cognitives à 3 ans entre une intervention multimodale (stimulation cognitive, activité physique, nutrition, et suivi annuel des facteurs de risque cardiovasculaire), une intervention de supplémentation en acides gras polyinsaturés, une prise en charge combinant intervention multimodale et supplémentation en acides gras polyinsaturés et la prise en charge habituelle, chez des personnes Françaises âgées de 70 ans et plus, et présentant une plainte de la mémoire, une limitation dans une activité instrumentale de la vie quotidienne ou une vitesse de marche diminuée (48).

## 1.2. Diabète de type 2

### Définition et mécanismes physiopathologiques

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique, secondaire à une déficience de sécrétion d'insuline et/ou à une résistance à l'action de l'insuline des tissus cibles (ou insulino-résistance) (49).

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas et indispensable à l'homéostasie glucidique de l'organisme. Son action dans le métabolisme du glucose est représentée schématiquement dans la **Figure 4**. Cette hormone est sécrétée en réponse au pic de glycémie postprandiale et va stimuler la glycolyse (voie métabolique d'assimilation du glucose et de production d'énergie) et le stockage du glucose (dans le foie et les muscles – glycogénogénèse, et dans le tissu adipeux en cas de surabondance), tout en freinant la production endogène de glucose (néoglucogénèse réalisée majoritairement par le foie, à partir du glycérol et de l'alanine) et la glycogénolyse (libération de glucose stocké sous forme de glycogène dans le foie et dans le muscle). A distance des repas, la baisse de l'insuline couplée à l'augmentation du glucagon va à l'inverse favoriser la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Ces mécanismes permettent de maintenir une glycémie relativement stable au cours de la journée, en période de jeûne ou d'absorption (50). La déficience absolue ou relative en insuline va donc conduire à une hyperglycémie chronique, à l'origine des complications du diabète.



**Figure 4. Représentation schématique du métabolisme du glucose.**  
Adapté de l'Atlas 2017 de la Fédération internationale du diabète (51)

### Classification

Le diabète est catégorisé en plusieurs entités (51) :

- Le diabète de type 1, dû à une dysfonction initiale des cellules pancréatiques conduisant à une insuffisance de production de l'insuline (déficience absolue en insuline) ;
- Le diabète de type 2, dû à une combinaison de diminution de la capacité du pancréas à sécréter l'insuline et d'insulinorésistance des tissus cibles de l'insuline (déficience relative en insuline) ;
- Le diabète gestationnel, diagnostiqué durant le deuxième ou troisième trimestre de grossesse chez des femmes sans antécédent de diabète ;
- Les types de diabète liés à d'autres causes, telles que le diabète monogénique résultant d'une mutation génétique unique d'un gène dominant autosomique, et le diabète secondaire à d'autres maladies (troubles hormonaux, maladies du pancréas) ou à la prise de médicaments (corticostéroïdes, traitements immunosuppresseurs).

La distinction classique entre un diabète de type 2 « de l'adulte » et un diabète de type 1 « de l'enfant » se heurte aujourd'hui à l'observation de plus en plus fréquente de diabète de type 2 chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes.



Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète représentant près de 90% des cas dans le monde (51,52).

Dans cette forme de diabète, l'hyperglycémie est le résultat de l'insulinorésistance des organes cibles. L'insuline s'avère alors inefficace, ce qui déclenche dans un premier temps une hausse de la production de l'insuline en compensation. Au fil du temps, la production d'insuline va devenir insuffisante. L'hyperglycémie n'est alors plus contrôlée et devient chronique.

Le développement du diabète de type 2 est généralement lent et asymptomatique, ce qui rend la détermination de la date de son apparition réelle difficile. Par conséquent, la période avant sa détection est souvent longue et entre un tiers et la moitié des cas de diabète de type 2 au sein de la population peuvent demeurer non diagnostiqués pendant de nombreuses années (51). Ce retard diagnostique peut, s'il est prolongé, favoriser le développement des complications liées à l'hyperglycémie chronique.

Notre travail de thèse s'est concentré sur le diabète de type 2, qui sera aussi dénommé « diabète » dans la suite de ce document.

### **Diagnostic du diabète**

Il est fondé sur la mise en évidence d'une hyperglycémie par différents examens, et selon des critères définis par l'OMS et l'Association américaine du diabète (*American Diabetes Association*) (53–55) (**Tableau 1**).

D'autres anomalies du métabolisme glucidique sont également définies. On regroupe sous le terme de « prédiabète » ces situations à risque de développer un diabète. Il s'agit de l'hyperglycémie modérée à jeun et de l'intolérance au glucose, dont les critères diagnostiques sont présentés dans le **Tableau 2** (53,55). L'Association américaine du diabète recommande d'utiliser l'hémoglobine glyquée (HbA1C), dont la valeur augmente avec la fréquence des hyperglycémies lors des 3 mois précédant le dosage, pour le diagnostic d'état prédiabétique, contrairement à l'OMS.

Dans les études observationnelles de cohorte, la définition de l'exposition « diabète » est le plus fréquemment fondée sur la présence d'au moins un des critères suivants :

- hyperglycémie supérieure aux seuils définis par l'OMS et l'Association américaine du diabète, à partir d'un prélèvement réalisé à jeun, ou sur un prélèvement aléatoire ;
- prise d'un traitement médicamenteux antidiabétique ;
- antécédent de diabète, déclaré ou recueilli dans des dossiers médicaux.

Une seule mesure de glycémie est réalisée le plus souvent, sans confirmation par une deuxième mesure qui est recommandée par l'Association américaine du diabète, ce qui pourrait possiblement entraîner une erreur de classement sur le statut diabétique. La mesure de l'HbA1C est aussi utilisée dans la définition du diabète quand elle est disponible, suivant les recommandations de l'Association américaine du diabète.

**Tableau 1. Critères diagnostiques du diabète selon l'Organisation mondiale de la santé et l'Association américaine du diabète.**

	<b>Organisation mondiale de la santé</b> (53,54)	<b>Association américaine du diabète *</b> (55)
Glycémie à jeun (après un jeûne d'au moins 8 heures)	≥126 mg/dL (7,0 mmol/L)	
Glycémie 2 heures après ingestion de 75g de glucose (test oral de tolérance au glucose, selon recommandations de l'OMS)	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)	
Hémoglobine glyquée (HbA1C)		≥ 6,5%
Glycémie aléatoire	/	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L), chez une personne présentant des signes d'hyperglycémie

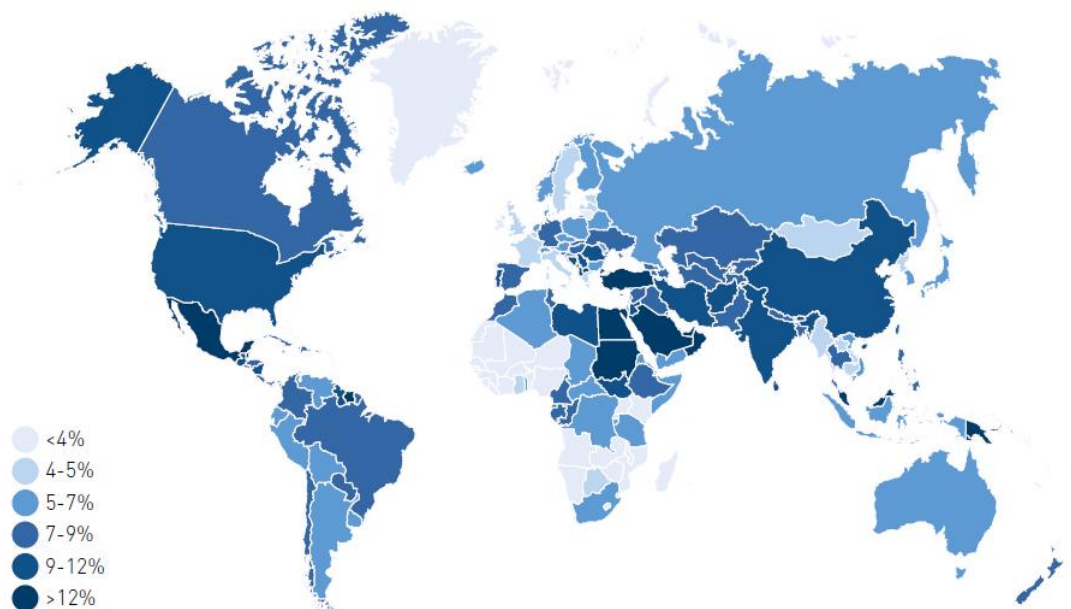
\* Pour l'Association américaine du diabète, il convient d'obtenir confirmation par une deuxième mesure montrant un nouveau résultat anormal pour que le diagnostic de diabète soit retenu, sauf en cas de symptômes cliniques et de glycémie aléatoire ≥ 11,1 mmol/L

**Tableau 2. Critères diagnostiques des états prédiabétiques selon l'Organisation mondiale de la santé et l'Association américaine du diabète.**

	Organisation mondiale de la santé (53)	Association américaine du diabète (55)
<b><u>Hyperglycémie modérée à jeun</u></b> ( <i>impaired fasting glucose</i> )		
Glycémie à jeun (après un jeûne d'au moins 8 heures)	de 110 mg/dL à 125 mg/dL (6,1 à 6,9 mmol/L)	de 100 mg/dL à 125 mg/dL (5,6 à 6,9mmol/L)
	<b>ET (si mesurée)</b>	
Glycémie 2 heures après ingestion de 75g de glucose (test oral de tolérance au glucose, selon recommandations de l'OMS)	<140 mg/dL (7,8 mmol/L)	/
<b><u>Intolérance au glucose</u></b> ( <i>impaired glucose tolerance</i> )		
Glycémie à jeun (après un jeûne d'au moins 8 heures)	<126 mg/dL (7,0 mmol/L)	/
	<b>ET</b>	
Glycémie 2 heures après ingestion de 75g de glucose (test oral de tolérance au glucose, selon recommandations de l'OMS)		de 140 mg/dL à 199 mg/dL (7,8 à 11,0 mmol/L)
<b><u>Prédiabète</u></b>		
Hémoglobine glyquée (HbA1C)	/	de 5,7% à 6,4%

## Epidémiologie du diabète

Dans le monde en 2017, 425 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans étaient diabétiques soit une prévalence mondiale de 8,8 % (**Figure 5**). Cette prévalence était proche de 19% (123 millions) chez les personnes âgées de plus de 65 ans (51).



**Figure 5. Prévalence estimée du diabète chez les adultes (20-79 ans) ajustée en fonction de l'âge, 2017.**

Carte extraite de l'Atlas 2017 de la Fédération internationale du diabète (51)

D'après les estimations de la Fédération internationale du diabète (*International Diabetes Federation*), la moitié des personnes diabétiques ignorent leur maladie, soit 212 millions de personnes. Cette proportion est variable selon les régions du monde, de 37% en Europe et en Amérique du Nord à 69% en Afrique (51). Par ailleurs, près de 350 millions (7,3%) personnes âgées de 20 à 79 ans souffrent d'intolérance au glucose. La grande majorité (72%) d'entre elles vivent dans des pays à revenu faible et intermédiaire (selon la classification de la Banque mondiale).

D'ici 2045, près de 587 millions (8,3 %) de personnes âgées de 20 à 79 ans pourraient souffrir d'intolérance au glucose (51).

En France, 3,2 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans étaient atteintes de diabète (prévalence de 7%) en 2017, et on estime que 1,2 million de personnes ignorent qu'ils sont porteurs d'un diabète (51).

L'incidence et la prévalence du diabète ont quadruplé depuis 1980 dans le monde, en parallèle de l'augmentation et du vieillissement de la population, mais aussi de

l'augmentation de la prévalence des facteurs favorisants : l'obésité, la sédentarité et une alimentation déséquilibrée (consommation trop faible de fruits et légumes, de céréales et de fibres, et consommation excessive d'énergie sous forme de graisses saturées) (52,56). Cette tendance devrait se poursuivre et la prévalence du diabète devrait augmenter de près de 50% d'ici 2045, pour atteindre alors 630 millions de personnes (51).

### **Impact du diabète**

L'hyperglycémie chronique est à l'origine de modifications physiopathologiques et de conséquences cliniques : activation de la voie des polyols, production de produits avancés de glycation (par glycosylation non enzymatique des protéines), anomalie du métabolisme des acides gras essentiels, et stress oxydatif (57).

Le diabète était la sixième cause d'incapacité dans le monde en 2015 (52), du fait des séquelles liées aux complications, qui sont principalement de deux types : macroangiopathie et microangiopathie. La survenue et la sévérité de ces complications sont favorisées par le retard de diagnostic du diabète.

La microangiopathie diabétique est une atteinte des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires, veinules). Les complications microangiopathiques associées au diabète touchent les reins, les nerfs et la rétine. La maladie rénale diabétique (néphropathie diabétique) est devenue la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale chronique terminale et de prise en charge en dialyse dans la plupart des pays du monde. On estime que la part des insuffisances rénales chroniques terminales causées uniquement par le diabète est de 12% et 55%, et 80% des cas sont causés par le diabète, l'hypertension artérielle ou la combinaison des deux (51). Le diabète est la principale cause de neuropathie dans le monde. La forme la plus classique de la neuropathie diabétique est la polyneuropathie distale symétrique, qui atteint 50 % des diabétiques. L'altération de la fonction sensorielle qui en découle va favoriser le développement d'ulcères des membres inférieurs. La rétinopathie diabétique est la première cause mondiale de cécité chez les personnes en âge de travailler (20 à 65 ans). Près d'un tiers des personnes diabétiques présentent une rétinopathie diabétique, et près d'une sur dix présente une forme de rétinopathie menaçant la vision (58).

La macroangiopathie diabétique est une atteinte de tous les vaisseaux sanguins de moyen ou gros calibre (en particulier, artères coronaires, artères à destination cérébrale et artères des membres inférieurs), par athérosclérose. Les personnes

diabétiques ont ainsi un risque deux à trois fois plus élevé de développer des maladies cardiovasculaires que les personnes non diabétiques (59). On peut notamment noter que les personnes diabétiques ont un risque doublé d'AVC et de coronaropathie par rapport aux personnes non diabétiques (52,59). L'artériopathie des membres inférieurs est présente chez près de 10% des diabétiques, soit le double des sujets non diabétiques, et elle apparaît plus précocement (57).

Enfin, la coexistence d'une neuropathie diabétique avec une artériopathie des membres inférieurs expose à un risque élevé d'ulcérations cutanées chroniques, dont la surinfection est favorisée par le diabète. On parle de « pied diabétique », une complication chronique grave qui touche près de 6% des personnes diabétiques (51) et qui est une cause majeure d'amputation d'un membre inférieur. En effet, les amputations sont 10 à 20 fois plus fréquentes chez les personnes diabétiques que chez les non diabétiques, et près d'1 personne diabétique sur 100 doit subir une amputation d'un membre inférieur (51).

Près de 4 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans sont mortes du diabète dans le monde en 2017 (51). Les personnes diabétiques ont aussi un risque augmenté de mortalité de 15%, notamment par décès de cause cardiovasculaire (52,60). Le diabète représente 10,7% de la mortalité mondiale toutes causes confondues pour ce groupe d'âge. De plus, le diabète est associé à la mortalité prématurée car 46% (1,8 million) des décès liés au diabète concernent des personnes de moins de 60 ans (de 33% en Europe à 77% en Afrique) (51).

En France, de 15 000 et 21 000 décès de personnes âgées de 20 à 79 ans étaient liés au diabète en 2017 (51).

Une revue récente des tendances d'évolution de la morbi-mortalité liée au diabète suggère que l'incidence de certaines complications (amputation de membre inférieur, maladie cardiovasculaire) et la mortalité (globale ou par maladie cardiovasculaire) diminuerait chez les personnes diabétiques depuis les années 1980, dans certains pays à revenu élevé (61,62). Cependant, cette évolution favorable est contrebalancée par l'augmentation importante de la prévalence du diabète, et on constate plutôt une stabilisation ou une augmentation de l'incidence de ces complications liées au diabète lorsqu'on la rapporte à la population globale de ces pays. Enfin, très peu de données sont disponibles dans les pays à revenu faible et intermédiaire, dans lesquels le diabète est moins fréquemment diagnostiqué, et l'accès à un traitement est plus difficile (51,63,64). Il est vraisemblable que le poids

des complications et de la mortalité liées au diabète soit en augmentation dans ces pays depuis les années 1980, comme suggéré par l'augmentation de la morbidité rapportée dans certaines publications utilisant les données du *Global Burden of Disease* study (65,66).

Les dépenses mondiales en soins pour le diabète ont considérablement augmenté, passant de près de 230 milliards de dollars américains dépensés en 2007 à près de 730 milliards de dollars américains dépensés en 2017, pour le groupe d'âge des 20 à 79 ans (51). Ces dépenses en soins devraient atteindre près de 780 milliards de dollars américains en 2045 (51).

Plus largement, le coût économique du diabète et de ses conséquences (diminution de la productivité mondiale) était estimé à près de 1 300 milliards de dollars américains en 2015, avec des projections allant de 2 100 et 2 500 milliards de dollars américains en 2030 (67).

### **Facteurs de risque de diabète et prévention**

Le risque de diabète augmente avec l'âge et en présence d'antécédents familiaux de diabète (49). Les principaux facteurs de risque modifiables du diabète sont l'adiposité excessive et l'obésité, une alimentation déséquilibrée, l'inactivité physique et le prédiabète (49,51). Ainsi, de nombreuses études interventionnelles ont démontré que l'apparition du diabète peut être retardée ou prévenue en agissant sur l'obésité et le prédiabète, par une modification de l'alimentation et une augmentation de l'activité physique (51,68,69). Par ailleurs, un dépistage du diabète est recommandé chez les individus à risque de diabète pour permettre un diagnostic précoce afin de prévenir le développement des complications (52).



## **Prise en charge du diabète**

L'objectif du traitement du diabète est le contrôle de la glycémie, afin d'éviter l'hyperglycémie chronique et ses complications associées, tout en évitant la survenue d'hypoglycémies dont les conséquences peuvent être sévères (comas, décès).

La modification du mode de vie (changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée) est en première ligne, et elle sera très souvent complétée au bout de quelques mois par un traitement médicamenteux (70,71). Les résultats de plusieurs essais cliniques randomisés évaluant des stratégies de contrôle intensif de la glycémie ont montré une réduction du risque de complications microangiopathiques et de certaines complications macroangiopathiques (coronaropathie et ischémie myocardique) et une augmentation du risque d'hypoglycémie sévère, mais ces études n'ont pas montré d'effet bénéfique significatif sur la mortalité toute cause ou le risque d'AVC (72,73). L'objectif d'équilibre glycémique est fixé selon le profil du patient (espérance de vie, antécédents d'hypoglycémies sévères, comorbidités) et surveillé avec la mesure régulière de l'HbA1C. La cible d'HbA1C est  $\leq 7\%$  pour la majorité des patients diabétiques. Le médicament recommandé en première ligne est la metformine (classe des biguanides) qui agit sur l'insulinorésistance sans induire d'hypoglycémie ni de prise de poids (73). Des médicaments d'autres classes thérapeutiques peuvent être associés à la metformine en bithérapie ou trithérapie, en cas d'équilibre glycémique non atteint (70,74). On peut les distinguer selon leur mode d'action : sulfamides hypoglycémifiants, glinides, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 et analogues du glucagon-like peptide 1 stimulent la production d'insuline par les cellules pancréatiques ; les inhibiteurs des cotransporteurs sodium/glucose de type 2 facilitent l'excrétion urinaire du glucose ; l'insuline exogène pallie l'insulinopénie du patient. Une prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme) et une surveillance régulière pour dépister la survenue des complications du diabète sont également recommandées (73).

## 1.3. Diabète et démence

### Pourquoi s'intéresser à l'association entre diabète et démence ?

- La prévalence de la démence se stabiliserait actuellement dans plusieurs pays européens malgré le vieillissement de la population, possiblement grâce à l'amélioration du niveau d'éducation et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire dans la seconde moitié du vingtième siècle.
- La prise en charge du diabète s'est améliorée, conduisant à une diminution des complications dans les pays à revenu élevé.
- Cependant, on constate une augmentation de l'incidence du diabète, de survenue plus précoce (dès 40 ans), et une augmentation de la durée de vie avec le diabète.
- Ces évolutions peuvent avoir un impact sur l'incidence de la démence, favorisant une augmentation (plus de personnes diabétiques, exposées plus longtemps au diabète et vivant plus longtemps) ou une diminution (risque relatif de démence liée au diabète diminuant avec l'amélioration de la prise en charge).

### 1.3.1. Diabète, déclin cognitif et démence

Les études transversales rapportent généralement une diminution modeste des performances cognitives des sujets diabétiques par rapport aux sujets non diabétiques. Cette diminution est généralement trop faible pour correspondre à la définition de trouble cognitif (75). Elle est présente dès le jeune âge adulte et évolue lentement jusqu'à un âge avancé (76). Cette entité nommée « *diabetes-associated cognitive decrements* » peut toucher un ou plusieurs domaines tels que la vitesse de traitement de l'information, les fonctions exécutives et la mémoire (77). Elle ne semble pas liée aux mécanismes spécifiques conduisant à la survenue d'un trouble cognitif léger et de la démence.

#### Diabète à un âge avancé (après 65 ans)

Un grand nombre d'études observationnelles ont démontré que le diabète est un facteur de risque de démence avec une augmentation du risque proche de 50%-60% pour la démence toute cause, 50% pour la démence de type Alzheimer et 100%-130% pour la démence vasculaire, selon des méta-analyses (78–81). Cette association a été retrouvée dans de nombreuses études épidémiologiques observationnelles menées dans des zones géographiques et des populations de différentes origines ethniques (Europe, Amérique du Nord, Amérique Centrale, Asie, Afro-américains) (81–84). L'âge de début de la démence semble être plus précoce

de près de 2 ans chez les sujets diabétiques par rapport aux sujets non diabétiques, d'après deux études menées dans la population australienne (85,86), et les troubles cognitifs surviennent 3 à 4 ans plus tôt (87). Enfin, trois études ont estimé l'association entre un score de risque génétique de diabète et le risque de démence de type Alzheimer (88–90). Aucune d'entre elles n'a mis en évidence d'association significative entre un score de risque génétique de diabète plus élevé (comprenant 15 à 49 polymorphismes nucléotidiques selon les études) et un risque augmenté de survenue de démence de type Alzheimer (88–90). Cependant, un score de risque génétique de sensibilité à l'insuline (9 polymorphismes nucléotidiques) était associé avec un risque augmenté de démence de type Alzheimer de façon significative dans une étude (90), suggérant le rôle de cette altération métabolique spécifique dans l'association entre diabète et risque de démence de type Alzheimer.

De nombreuses études ont rapporté une association entre le diabète et le déclin cognitif dans un ou plusieurs domaines, mais les résultats des études ne sont pas toujours cohérents pour un domaine cognitif donné. Par exemple, une association positive entre diabète et vitesse de traitement a été retrouvée dans certaines études (91–96) mais pas dans d'autres (97–99). Les résultats sont également discordants pour d'autres domaines cognitifs comme la mémoire (95,100–102) ou les fonctions exécutives (94,103–105). Ces résultats inconstants peuvent s'expliquer par une possible association faible entre diabète et déclin cognitif, mais aussi par des différences spécifiques aux études (méthodes de mesure et modélisation de l'évolution de la cognition, durée de suivi, caractéristiques des populations, etc.) (82). Par exemple, l'échec à prendre en compte le biais d'attrition et de survie différentielle (sorties d'étude et décès plus fréquents chez les sujets diabétiques et présentant une dégradation de leurs fonctions cognitives) peut conduire à sous-estimer l'association entre diabète et déclin cognitif (106).

Le risque de survenue d'un trouble cognitif léger est augmenté de 20% à 40% chez les personnes diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques (79,107–109). Les sujets âgés diabétiques ont également un risque de transition d'un trouble cognitif léger vers la démence (démence de type Alzheimer et démence toute cause) augmenté de près de 70% par rapport aux sujets non diabétiques, d'après trois travaux de méta-analyses se recoupant partiellement (110–112). L'une de ces méta-analyses suggère que le risque de progression vers la démence chez les diabétiques avec un trouble cognitif léger est augmenté par la durée du diabète et la présence de complications, mais diminué par la prise d'un traitement hypoglycémiant oral (112).

## **Conséquences cognitives du diabète à mi-vie**

La majorité des études sur l'association entre diabète, déclin cognitif et démence ont été menées dans des populations âgées de 65 ans et plus. Or, le diabète apparaissant dès 40 à 50 ans, il est important d'estimer l'effet du diabète apparaissant à mi-vie pour améliorer le niveau de preuve sur la causalité de l'association entre diabète et démence. En effet, le recrutement de personnes âgées de plus de 65 ans expose à un biais de sélection car les complications du diabète (maladies cardiovasculaires par exemple) peuvent apparaître avant 65 ans et le diabète est un facteur important de mortalité prématurée (51). Ainsi, les personnes âgées présentant les formes les plus sévères de diabète pourraient avoir une probabilité de recrutement plus faible dans les études menées après 65 ans, à cause d'une mauvaise santé liée aux complications du diabète, ou d'un décès prématuré. Les personnes diabétiques recrutées seraient alors celles avec un risque moins élevé de complications, dont la démence. Ce biais de participation sélective tendrait alors à ce que l'association observée entre diabète et risque de démence soit inférieure à l'association réelle. Enfin, la mesure du diabète à un âge avancé plus proche de l'âge de survenue de la démence expose plus fortement à une relation de causalité inverse entre diabète et démence, à cause de la longue période préclinique précédant le diagnostic de la démence. Les études évaluant l'association entre diabète mesuré à mi-vie et risque de démence à un âge avancé sont donc moins exposées à ce type de biais.

Plusieurs études menées dans la cohorte *Atherosclerosis Risk in Communities*, chez des participants recrutés à partir de 44 ans dans plusieurs villes américaines, ont montré que le diabète à mi-vie était associé à une augmentation de près de 80% du risque de survenue de la démence durant une période de suivi de 25 ans (113), à une augmentation du risque de survenue de trouble cognitif léger (114) et également à un déclin cognitif plus marqué de 19% à 30% sur la mémoire verbale et à court terme, les fonctions exécutives et le langage, par rapport aux non-diabétiques, sur une période de suivi allant jusqu'à 20 ans (93,96,115,116). D'autres études ont également retrouvées une association entre la présence d'un diabète à mi-vie (autour de 50 ans) et un risque augmenté de démence (117) et de déclin cognitif sur divers domaines : cognition globale, mémoire, fonctions exécutives, attention et capacités visuospatiales (95,99,100,118–120).

### **1.3.2. Effet des caractéristiques du diabète**

L'effet des caractéristiques du diabète (durée du diabète, contrôle de l'hyperglycémie, traitements, survenue d'hypoglycémies) sur le risque de démence et de déclin cognitif a été exploré dans de nombreuses études. Il faut cependant noter que ces caractéristiques sont fortement liées les unes aux autres et qu'il est donc difficile de distinguer leur effet propre dans les associations estimées. Par exemple, le contrôle glycémique se dégrade progressivement au cours de l'évolution du diabète et le traitement antidiabétique doit donc généralement être intensifié au cours de la maladie (121). En conséquence, la durée du diabète est fortement associée au développement des complications du diabète d'une part, et à l'utilisation de traitements antidiabétiques d'autre part, dont l'insuline et les sulfamides hypoglycémisants qui exposent les personnes âgées à un risque d'hypoglycémie. C'est ainsi que la durée du diabète est associée au risque de survenue d'une hypoglycémie sévère (122).

#### **Durée du diabète et diabète incident**

Une plus grande ancienneté du diabète ( $\geq 5$  ans ou  $\geq 10$  ans selon les études) semble associée à un risque augmenté de démence et à un déclin cognitif plus marqué (109,123,124). A l'inverse, les participants âgés présentant un diabète incident (soit au cours du suivi de l'étude ou inclus à partir du diagnostic de diabète) semblent avoir un risque de démence moins élevé que les sujets avec un diabète déjà présent à l'inclusion, mais plus élevé que les sujets restant non diabétiques durant le suivi (83,125).

L'effet du diabète incident sur le déclin cognitif est quant à lui controversé. Les participants d'études de cohorte qui développent un diabète incident durant le suivi ont un niveau de déclin cognitif qui est parfois intermédiaire entre celui associé au diabète prévalent et celui des non diabétiques (94,95,126), et parfois similaire à celui des non diabétiques (96,100,101).

#### **Contrôle de l'hyperglycémie chronique**

Les données observationnelles disponibles sont cohérentes pour dire qu'un mauvais contrôle de l'hyperglycémie chronique liée au diabète est associé à une augmentation du risque de démence (109,127,128) et de déclin cognitif (94,100,102,115,129,130). Ces résultats sont reproduits en utilisant des mesures

d'HbA1C ou de glycémie, aussi bien à mi-vie (100,115) qu'à un âge avancé (94,109,127–129). Enfin, il faut noter que la variabilité du niveau glycémique pourrait également jouer un rôle délétère dans le déclin cognitif, car une plus grande variabilité de la glycémie a été associée à un risque augmenté de démence (131–133) et à un déclin cognitif plus important (131).

### **Complications du diabète**

La présence de complications microangiopathiques ou macroangiopathiques est également un facteur de risque de démence et de déclin cognitif chez les personnes âgées diabétiques. Les preuves les plus convaincantes concernent la présence de rétinopathie diabétique, qui est associée de façon répétée à un plus grand risque de déclin cognitif (134–136) et de démence (136–138). La rétinopathie diabétique semble être un marqueur indirect de lésions cérébrovasculaires de microangiopathie (139,140), qui jouent un rôle important dans le déclin cognitif des personnes diabétiques. Certaines études ont également suggéré une association entre la présence d'une néphropathie microangiopathique, ou d'une complication mixte de micro- et macroangiopathie telle que le pied diabétique et un risque augmenté de déclin cognitif et de démence chez les personnes diabétiques (123,137,141). Par ailleurs, les personnes diabétiques présentant un antécédent d'AVC ou un ou plusieurs AVC silencieux identifiés à l'imagerie semblent avoir un risque plus élevé de démence et de déclin cognitif (137,142,143). Ces résultats sont cohérents avec les données concernant l'association entre AVC et risque de démence : antécédent d'AVC et survenue d'un AVC sont associés à un risque de démence augmenté respectivement de 50-100% et 100-150% d'après une méta-analyse récente (144). Ces résultats suggèrent que l'effet du diabète sur le déclin cognitif et la démence est en partie médié par la survenue de lésions cérébrovasculaires. Enfin, les données concernant l'effet des complications macroangiopathiques de localisation autre que cérébrale (cardiovasculaires ou AMI) sur le risque de démence sont discordantes (123,137,143).

### **Traitements médicamenteux antidiabétiques et hypoglycémies**

Si l'hyperglycémie chronique et les complications du diabète augmentent le risque de déclin cognitif et de démence de façon causale, alors un traitement efficace du diabète pourrait permettre de prévenir ces événements. De nombreuses études

observationnelles ont ainsi cherché à estimer l'effet d'un traitement médicamenteux antidiabétique sur le vieillissement cognitif des personnes diabétiques.

Les résultats sont incertains pour l'effet de la metformine (145–147) et l'effet des sulfamides hypoglycémifiants (147,148).

Les données les plus probantes concernent l'utilisation de l'insuline qui semble associée à une augmentation de 20% à 50% du risque de démence et à un déclin cognitif accéléré (146,147,149,150). Cette association pourrait s'expliquer par la survenue plus fréquente d'hypoglycémies avec un traitement par insuline (151). En effet, une personne âgée diabétique victime d'hypoglycémie présente un risque augmenté de 50% à 100% de démence (149,150,152,153), et une relation de type dose-effet entre un plus grand nombre d'épisodes d'hypoglycémie et un risque augmenté de démence a été rapportée (154,155). La survenue d'hypoglycémie pourrait donc, au moins en partie, expliquer l'association observée entre un traitement par insuline et la dégradation des fonctions cognitives. L'observation des lésions cérébrales causées par les hypoglycémies (mort neuronale, dysfonction synaptique, lésions ischémiques) (156) suggère fortement que l'hypoglycémie joue un rôle dans le déclin cognitif des diabétiques, *a minima* en l'aggravant. Cependant, les résultats de ces données observationnelles doivent être pris avec précaution. Tout d'abord, la survenue d'hypoglycémie pourrait être un marqueur de troubles cognitifs, car plusieurs études ont rapporté un risque augmenté d'hypoglycémie chez les patients diabétiques déments par rapport aux patients diabétiques non déments (157). Ensuite, il s'agit d'études observationnelles qui sont exposées à un biais de confusion par indication : la prescription d'insuline, recommandée après échec des règles hygiéno-diététiques ou d'autres médicaments (dont la metformine) (70,71), va concerner des personnes diabétiques avec un risque plus élevé de démence (plus âgées, durée de diabète plus importante, contrôle glycémique plus mauvais et complications plus fréquentes). L'incapacité à contrôler totalement ce biais de confusion peut conduire à l'estimation d'une association entre le traitement par insuline et un risque augmenté de démence, même en l'absence d'effet réel de l'insuline.

L'étude des essais cliniques randomisés permet de contrôler ce biais d'indication. Les résultats des cinq essais cliniques randomisés qui ont évalué l'effet d'une prise en charge intensifiée du diabète sur les fonctions cognitives sont présentés dans le

### **Tableau 3.**

L'essai ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) (158) est un essai clinique randomisé

multicentrique international comparant une prise en charge intensive du diabète comprenant l'ajout du gliclazide (sulfamide hypoglycémiant) au traitement médicamenteux du diabète, un objectif de contrôle glycémique plus strict ( $HbA1C \leq 6,5\%$ ) et un suivi plus fréquent, à une prise en charge classique, chez des personnes diabétiques âgées de plus de 55 ans, avec une atteinte macroangiopathique ou microangiopathique, et au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux stratégies sur la survenue de déclin cognitif ou de démence jusqu'à 5 ans de suivi.

L'essai ORIGIN (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*) (159) est un essai clinique randomisé multicentrique international évaluant l'effet d'une intensification du traitement du diabète par ajout d'une injection quotidienne d'insuline glargine basale, avec un objectif de glycémie à jeun  $\leq 5,3$  mmol/L, chez des personnes diabétiques ou prédiabétiques âgées de plus de 50 ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Après un suivi moyen de 6 ans, aucune différence n'a été mise en évidence sur le déclin cognitif, global ou des fonctions exécutives.

L'essai IDEATel (*Informatics for Diabetes Education and Telemedicine project*) (160) était un essai randomisé en grappes (selon le cabinet de soins primaires) comparant une stratégie de suivi renforcé utilisant des outils de télémédecine, et une stratégie de prise en charge habituelle, avec objectif de contrôle glycémique identique entre les deux stratégies ( $HbA1C \leq 7\%$ ), chez des personnes diabétiques traitées, âgées de plus de 55 ans, résidant dans des zones sous-dotées en médecins de l'état de New-York, Etats-Unis. Un bénéfice du suivi renforcé a été rapporté avec un déclin moyen plus faible du score à l'échelle *Comprehensive Assessment and Referral Evaluation* après 3,5 ans de suivi, par rapport à la prise en charge standard : augmentation du score, signant augmentation des troubles cognitifs, plus faible de 0,03 point/an dans le groupe expérimental. Cependant, la pertinence clinique de ce bénéfice, observé sur un score de dépistage des troubles cognitifs est incertaine.

L'essai ACCORD-MIND (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study*) (161) est une sous-étude de l'essai ACCORD, qui était un essai clinique randomisé multicentrique évaluant l'effet d'un objectif de contrôle glycémique plus strict ( $HbA1C < 6\%$  vs  $HbA1C$  compris entre 7,0% et 7,9%) sans modification de la stratégie de traitement, chez des personnes diabétiques mal contrôlées ( $HbA1C > 7,5\%$ ), âgées de 55 à 79 ans et à risque cardiovasculaire élevé (atteinte cardiovasculaire ou au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaires). L'étude ACCORD a été arrêté prématurément après 3,5 ans à cause d'un risque



significativement augmenté de décès dans le groupe bénéficiant de la stratégie intensive (augmentation de 20% du risque de décès toute cause de 35% du risque de décès de cause cardiovasculaire). Après un suivi moyen de 3,3 ans, aucune différence de performances cognitives n'a été mise en évidence entre les deux groupes de l'étude. Des résultats similaires ont été observés lors d'un suivi réalisé près de 4 ans après la fin de l'essai ACCORD (162).

L'étude ADDITION (*The Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care*) (163) était un essai clinique randomisé en grappes (selon le cabinet de soins primaires) évaluant l'efficacité d'une stratégie de prise en charge renforcée associant éducation du patient, suivi renforcé, contrôle strict de la glycémie et incitations financières à destination des médecins, par rapport à la prise en charge habituelle, pour des personnes âgées de 50 à 70 ans avec un diabète dépisté dans le cadre de l'étude. Un objectif secondaire spécifique aux centres néerlandais (ADDITION-Netherlands) n'a pas mis en évidence de différence entre les stratégies sur l'évolution des fonctions cognitives 3 ans après une première évaluation cognitive menée 3 ans après le début de l'essai (164).

Il faut noter que l'ensemble de ces études correspondent soit des objectifs secondaires prévus initialement (158,159,161), soit à des analyses post-hoc (160,164) et que les analyses ont été réalisées sur données disponibles, ce qui expose à un biais de sélection. La durée et la sévérité de la maladie était variable d'une étude à l'autre : prédiabète (hyperglycémie modérée à jeun ou intolérance au glucose) ou diabète (159), diabète dépisté (164), diabète traité avec ou sans complication (160), diabète avec complications macro- ou microvasculaires (158), diabète mal contrôlé avec risque cardiovasculaire élevé (161). Les objectifs d'équilibre glycémique pour le bras intensif variaient d'un essai à l'autre. La différence de niveau d'HbA1C observée entre les bras comparés à la fin du suivi variait de 0,3% à 0,9% en faveur du bras expérimental selon les études. La survenue d'hypoglycémies sévères était plus fréquente avec la stratégie intensive, pour les trois études rapportant ces données (158,159,161).

Ainsi, il n'existe à l'heure actuelle pas de preuve concernant l'intérêt d'une prise en charge intensifiée du diabète pour prévenir ou retarder le déclin cognitif. Cette absence d'effet d'un meilleur contrôle glycémique sur la cognition peut s'expliquer par la durée trop faible des interventions étudiées, la durée de suivi trop faible des études, les caractéristiques des participants inclus, la différence trop faible de

contrôle glycémique obtenue entre les groupes ou encore par la survenue d'hypoglycémies plus fréquentes avec la stratégie de prise en charge intensive.

Par ailleurs, l'étude Look AHEAD (*The Action for Health in Diabetes*), qui a évalué une intervention non médicamenteuse intensive (visant la modification de l'alimentation et l'augmentation de l'activité physique) durant 10 ans chez près de 3 700 sujets diabétiques et en surpoids ou obèses, n'a pas mis en évidence de bénéfice sur la fonction cognitive ou la survenue de trouble cognitif léger et de démence (165,166). Enfin, les analyses secondaires des essais cliniques d'interventions visant à prévenir le diabète (metformine, modification du mode de vie) ne semblent pas non plus suggérer d'effet protecteur sur la fonction cognitive (167,168). Cependant, il s'agissait d'analyses secondaires définies en cours d'étude, l'évaluation de la fonction cognitive avait lieu de 5 à 9 ans après la fin de l'intervention évaluée et sur les participants toujours suivis dans le cadre d'une extension des études. Ces résultats sont donc fortement exposés à un biais de sélection.

### **Prédiabète**

Plusieurs études suggèrent que le risque de démence toute cause est augmenté chez les personnes présentant un état prédiabétique par rapport aux sujets sans trouble de la glycémie, que le prédiabète soit évalué par le niveau glycémique moyen sur 5 ans (127), la présence d'une intolérance au glucose (169,170) ou d'une hyperglycémie modérée à jeun (171,172). Les résultats sont plus incertains pour le risque de démence de type Alzheimer pour ces marqueurs (169–171), tandis que l'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance semblent associées à un risque augmenté de démence de type Alzheimer (173–175).

Le prédiabète est également associé au déclin cognitif dans certaines études (103,115,176–179), parfois même dès le jeune âge adulte (180), mais cette association n'est pas toujours retrouvée (100). Par ailleurs, une étude a mis en évidence un risque augmenté de conversion du trouble cognitif léger vers la démence chez les personnes présentant un état prédiabétique (glycémie aléatoire comprise entre 7,8 et 11,0 mmol/L) (181). Enfin, plusieurs études menées dans des populations âgées de 45 à 70 ans ont montré qu'un niveau d'insuline plus élevé (hyperinsulinémie) et une insulinorésistance étaient associés à un déclin cognitif plus important jusqu'à 11 ans de suivi, sur la fluence verbale (182), la mémoire à court terme (182,183) ou la cognition globale (184).

**Tableau 3. Essais cliniques randomisés évaluant l'effet d'un contrôle intensif de l'hyperglycémie sur les fonctions cognitives.**

Etude	Population	Interventions	Objectifs glycémiques	Âge, années	Durée du diabète, années	HbA1C à l'inclusion
ADVANCE (158)	- >55 ans - DT2 - maladie macro- ou microvasculaire, - ≥ 1 FdR CV	Prise en charge intensive (N=5 571) : gliclazide et suivi renforcé	HbA1C ≤ 6,5%	66 (6)	7,9 (6,3)	7,5% (1,5%)
		Référence (N=5 569) : Prise en charge habituelle	HbA1C selon recommandations locales		8,0 (6,4)	
ORIGIN (159)	- > 50 ans - DT2 ou prédiabète, - ≤1 ADO, - pas d'insuline, - HbA1C<9% - ≥ 1 FdR CV	Prise en charge intensive (N=6 284) : Insuline glargine basale (1 injection/jour)	Glycémie à jeun ≤ 5,3 mmol/L	63,4 (7,7)	5,5 (6,1) <i>prédiabète : 11,7%</i>	6,4% (5,8%–7,2%)
		Référence (N=6 273) : Prise en charge habituelle	Non précisé		5,3 (5,9) <i>prédiabète : 11,4%</i>	
IDEATel (160)	- > 55 ans, - DT2 traité,	Prise en charge intensive (N=1 093) : Suivi infirmier et médical renforcé et case-management via télémédecine	HbA1C ≤ 7 %	70,6 (6,6)	10,9 (9,4)	7,4% (1,6%)
		Référence (N=1 076) : - Prise en charge habituelle - Envoi recommandations aux médecins traitants		70,4 (6,8)	10,7 (9,0)	
ACCORD MIND (161)	- 55-79 ans - HbA1C>7,5% - risque CV élevé (atteinte CV ou ≥2 FdR CV)	Prise en charge intensive (N=1 378) : Education, surveillance glycémique, traitement antidiabétique avec adaptation	HbA1C < 6%	62,3 (5,7)	9 (5-14)	8,3% (1,0%)
		Référence (N=1 416) : Idem que bras intensif	HbA1C = 7,0%-7,9%	62,7 (5,9)	9 (5-14)	
ADDITION Netherlands (164)	- 50-70 ans - DT2 dépisté (critères OMS)	Prise en charge intensive (N=71) : Education, suivi renforcé, incitatives pour médecins	HbA1C < 7,0 %	62,9 (5,6)	0	7,3% (1,3%)
		Référence (N=64) : - Information des MG des résultats du dépistage - Suivi des recommandations nationales en vigueur	HbA1C < 8,5 % (2002-2006) puis HbA1C < 7 % (2006)	63,1 (5,2)		7,3% (1,6%)

DT2 : diabète de type 2, FdR : facteur de risque, CV : cardiovasculaire, ADO : antidiabétique oral, CARE : *Comprehensive Assessment and Referral Evaluation*, OMS : Organisation mondiale de la santé.

Les données quantitatives sont décrites en termes de moyenne (écart-type) ou médiane (étendue interquartile).

**Tableau 3 (suite). Essais cliniques randomisés évaluant l'effet d'un contrôle intensif de l'hyperglycémie sur les fonctions cognitives.**

Etude (Suivi)	HbA1C final	Critère 1	Exp. vs réf. (IC95%)	Critère 2	Exp. vs réf. (IC95%)	Critère 3	Exp. vs réf. (IC95%)	Critère 4	Exp. vs réf. (IC95%)	Hypo-glycémies sévères*
ADVANCE (158) (5 ans)	6,5% (0,9%)	<b>Déclin cognitif :</b> 16,1%	RRR : 2% (-7% ; 11%)	<b>Démence :</b> 1,1%	RRR : -27% (-86% ; 13%)					2,7%
	7,3% (1,3%)	16,4%		0,9%						1,5%
ORIGIN (159) (6,2 ans)	6,2% (5,8%-6,8%)	<b>Déclin annuel MMSE :</b> -0,08 (-0,09 ; -0,07)	-0,01 (-0,01 ; 0,02)	<b>Déclin annuel DSST :</b> -0,47 (-0,60 ; -0,33)	-0,04 (-0,23 ; 0,15)	<b>Déclin cognitif probable :</b> 11,3%	HR : 0,95 (0,87 ; 1,03)			1,00/100PA
	6,5% (6,0%-7,1%)	-0,08 (-0,09 ; -0,07)		-0,43 (-0,56 ; -0,30)		12,20%			0,31/100PA	
IDEATel (160) (3,5 ans)	7,0% (1,2%)	<b>Evolution score CARE :</b> ND	Interaction groupe*temps : -0,03 point/an (ND)							ND
	7,3% (1,5%)									
ACCORD MIND (161) (3,3 ans)	6,6% (ND)	<b>DSST :</b> 50,9 (50,5 ; 51,3)	0,32 (-0,28 ; 0,91)	<b>RAVLT :</b> 8,0 (7,9 ; 8,1)	-0,01 (-0,14 ; 0,12)	<b>Stroop test :</b> 31,45 (30,73 ; 32,71)	-0,61 (-1,62 ; 0,40)	<b>MMSE :</b> 27,0 (26,9 ; 27,2)	-0,01 (-0,18 ; 0,16)	10,5%
	7,5% (ND)	50,6 (50,2 ; 51,0)		8,0 (7,9 ; 8,1)		32,06 (31,34 ; 32,77)		27,1 (26,9 ; 27,2)		3,5%
ADDITION-Netherlands (164) (3,2 ans)	6,1% (0,4%)	<b>z-score cognition globale :</b> -0,14 (-0,23 ; -0,06)	-0,12 (-0,24 ; 0,01)	<b>z-score mémoire:</b> -0,27 (-0,38 ; -0,15)	-0,22 (-0,38 ; -0,05)	<b>z-score vitesse traitement :</b> -0,05 (-0,17 ; 0,07)	0,09 (-0,09 ; 0,26)	<b>z-score fonctions exécutives :</b> -0,15 (0,28 ; -0,02)	-0,21 (-0,41 ; -0,02)	ND
	6,4% (0,5%)	-0,02 (-0,12 ; 0,07)		-0,05 (-0,17 ; 0,07)		-0,13 (-0,27 ; 0,00)		0,07 (-0,07 ; 0,21)		

CARE : *Comprehensive Assessment and Referral Evaluation*, DSST : Digit Symbol Substitution Test, HR : hazard ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%, MMSE : *Mini Mental State Examination*, ND : non disponible, PA : personnes-années, RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test, RRR : réduction relative du risque.

Les données quantitatives sont décrites en termes de moyenne (écart-type) ou médiane (étendue interquartile).

### 1.3.3. Mécanismes potentiels

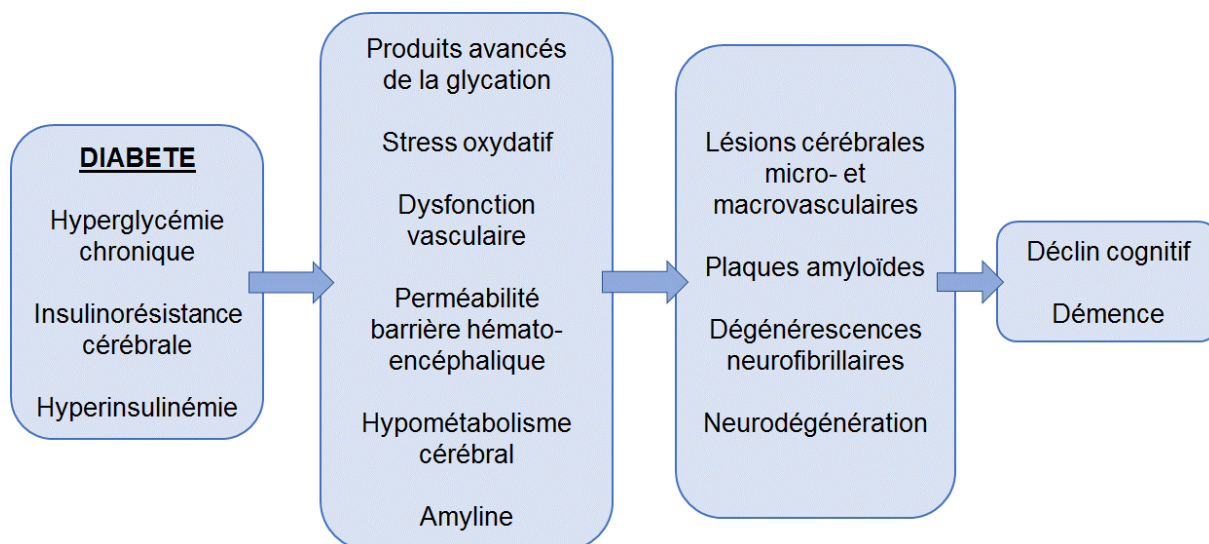
Les mécanismes par lesquels le diabète pourrait contribuer au risque de démence ou au déclin cognitif accéléré sont résumés dans la **Figure 7**.

L'hyperglycémie chronique entraîne la production de produits avancés de la glycation, l'activation de la voie des polyols et le stress oxydatif. Ces modifications vont entraîner une dysfonction vasculaire qui va favoriser l'athérosclérose des vaisseaux cérébraux et la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (185–187). Ces lésions de macro- et microangiopathie des vaisseaux cérébraux vont favoriser d'une part la survenue de lésions cérébrovasculaires (AVC ischémiques et hémorragiques, ainsi que lésions cérébrales infracliniques) (186,187), et d'autre part la neurodégénérescence, secondaire à la réponse inflammatoire et immunologique causée par les conséquences de la perte d'intégrité de la barrière hématoencéphalique (15,187).

L'insulinorésistance cérébrale agit en diminuant les effets neuroprotecteurs de l'insuline au niveau cérébral, en favorisant l'atrophie cérébrale (77,188). Elle favoriserait également l'accumulation cérébrale de protéine  $\beta$ -amyloïde, car l'insuline participe à la régulation de l'activité d'enzymes impliquées dans la synthèse et la clairance de cette protéine au niveau cérébral :  $\beta$ -sécrétase 1,  $\gamma$ -sécrétase, *insulin degrading enzyme* (77). L'insulinorésistance cérébrale favoriserait aussi l'accumulation intracellulaire de dégénérescences neurofibrillaires par promotion des voies de phosphorylation des protéines tau (189).

L'amyline (ou *islet amyloid polypeptide*) est une protéine amyloïde cosécétrée avec l'insuline en réponse à la prise alimentaire et impliquée dans la régulation du métabolisme glucidique (77,188). L'hyperinsulinémie induite par l'insulinorésistance à la phase initiale du diabète va s'accompagner d'une production et d'une accumulation accrue d'amyline, et plus de 90% des patients diabétiques présentent des agrégats pancréatiques d'amyline (77,188). L'amyline peut franchir la barrière hématoencéphalique car elle a été retrouvée dans le liquide céphalorachidien (LCR) et le cerveau de patients diabétiques et non diabétiques. Des agrégats mixtes d'amyline et protéine  $\beta$ -amyloïde ont été retrouvés dans le cerveau de patients diabétiques et de patients non diabétiques, et il a été démontré *in vitro* et *in vivo* chez la souris que l'amyline favorise l'agrégation de la protéine  $\beta$ -amyloïde (188). Le diabète pourrait donc favoriser la production de plaques amyloïdes via l'amyline.

L'hyperglycémie chronique et les perturbations du métabolisme de l'insuline favorisent donc, par des voies communes et des voies distinctes, l'apparition de lésions cérébrales et cérébrovasculaires qui vont conduire au déclin cognitif et à la démence.



**Figure 6. Mécanismes potentiels de l'effet du diabète sur le risque de déclin cognitif et de démence.**

Schéma adapté de E Mayeda et al. Clin Geriatr Med 2015 (190) et GJ Biessels et al. Nat Rev Endocrinol 2018 (77)

La démence est en fait un ensemble hétérogène de maladies, avec des causes variées et des atteintes cérébrales et cliniques pouvant être différentes. Ainsi, il est important de comprendre l'effet du diabète sur les différents mécanismes spécifiques à l'œuvre. L'étude de l'association du diabète avec les endophénotypes de la démence, biomarqueurs fortement associés au risque de démence, permet ainsi de caractériser plus précisément les différents mécanismes, indépendants ou associés, qui lient ces deux maladies. Les modifications cérébrales observées lors du vieillissement cognitif sont des biomarqueurs présentant un grand intérêt pour l'étude des mécanismes d'apparition du déclin cognitif et de la démence.

La présence des modifications cérébrales lors du vieillissement cognitif normal et pathologique peut être identifiée et quantifiée lors d'un examen anatomopathologique *post-mortem*, par des examens de neuroimagerie ou par la mesure de biomarqueurs dans le LCR ou dans le sang.

## **Études anatomopathologiques**

Plusieurs études de données *post-mortem* ont estimé l'association entre le diabète et la présence de lésions cérébrales. Certaines ont confirmé la fréquence plus élevée de lésions cérébrovasculaires (infarctus cérébraux) chez les personnes diabétiques (191–193), mais la plupart n'ont pas retrouvé d'association entre un antécédent de diabète et une fréquence plus élevée de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires à l'autopsie. Les résultats de ces études suggèrent plutôt que la quantité de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires est similaire (191–197) ou inférieure (198–200) chez les sujets diabétiques. Il faut cependant noter les limites inhérentes à la sélection des participants dans ces études neuropathologiques : dans la majorité des cas les sujets sont très âgés (âge moyen supérieur à 80 ans), avec une durée de diabète relativement courte ou non renseignée. On peut donc suspecter un biais de survie sélective conduisant à sélectionner des sujets diabétiques décédés à un âge avancé car présentant un diabète moins sévère ou des facteurs protecteurs du déclin cognitif (niveau d'éducation plus haut par exemple). Ce biais de sélection tendrait alors à sous-estimer une éventuelle association réelle entre diabète et lésions cérébrales.

## **Biomarqueurs *in vivo***

Les biomarqueurs *in vivo* (neuroimagerie, LCR) présentent l'avantage de pouvoir être mesurés chez des sujets vivants à la phase précoce du vieillissement cérébral (avant la démence), ce qui permet de limiter ce biais de sélection. De plus, certains examens de neuroimagerie permettent l'exploration du métabolisme cérébral. L'essor récent des techniques de mesure et la disponibilité de nouveaux biomarqueurs a permis de progresser dans la compréhension des mécanismes potentiels d'effet du diabète dans les dix dernières années.

Des études de neuroimagerie réalisées chez des sujets non déments ont mis en évidence une association transversale entre le diabète et une atrophie cérébrale plus marquée (201–209), notamment dans des zones impliquées dans la mémorisation et affectées précocement dans la maladie d'Alzheimer : hippocampes, lobes temporaux et cortex cingulaire. Les résultats des études longitudinales sur l'association entre diabète et évolution de l'atrophie cérébrale vont également dans le sens d'une association entre diabète et atrophie cérébrale accélérée (202,203,210–212). A ce jour, aucune étude n'a évalué l'association entre la présence d'un diabète et le

niveau plasmatique de neurofilaments à chaîne légère, biomarqueur sanguin d'atteinte axonale.

Le diabète est un facteur de risque reconnu de présence (185,202,213) et survenue (202,203,214,215) d'infarctus corticaux. Cela peut s'expliquer en partie par l'association du diabète avec l'athérosclérose des artères carotides et des artères intracrâniennes (186,216,217), qui est une cause reconnue d'AVC ischémique (218–220). En revanche, l'association entre le diabète et les lésions radiologiques indicatrices d'une atteinte des petits vaisseaux cérébraux varie selon les lésions radiologiques considérées.

L'association entre le diabète et la présence plus fréquente de lacunes cérébrales ((cavités liquidiennes sous-corticales de 3 à 15mm de diamètre, rondes ou ovoïdes et dues à une occlusion d'artériole dans la majorité des cas) et d'infarctus sous-corticaux est souvent mise en évidence (185,201,204,213,221). De façon cohérente, une étude récente a mis en évidence une association entre un score de risque génétique de diabète et un risque plus important de lacunes cérébrales (222).

A l'inverse, les résultats d'études menées jusqu'à présent sont incertains pour l'association entre le diabète et d'autres biomarqueurs : présence et progression des hypersignaux de la substance blanche (HSB), observés en imagerie par résonance magnétique (IRM) et correspondant à des anomalies tissulaires variées (trouble de la microstructure de la substance blanche, des degrés divers d'atteinte neuronale) (179,203,213,223,224), présence de microsaignements cérébraux (petits hyposignaux de 2 à 5 mm de surface en séquence IRM de pondération T2\*, correspondant à des dépôts localisés d'hémosidérine), indicateurs de microhémorragies cérébrales (185,204), ou présence d'espaces périvasculaires dilatés (petites images linéaires ou rondes inférieures à 3 mm, de signal IRM similaire à celui du LCR) (225,226). Ces discordances peuvent s'expliquer en partie par des différences dans les caractéristiques des populations étudiées (population générale avec peu de facteurs de risque vasculaire ou patients avec maladie vasculaire à l'inclusion, ancienneté du diabète, etc.) ou des différences dans les méthodes de mesure des lésions cérébrovasculaires (185,227), mais aussi par la spécificité imparfaite de ces biomarqueurs pour l'étiologie sous-jacente (227,228).

On peut également noter que certaines études suggèrent une association du diabète avec une hypoperfusion cérébrale (185,229,230), ainsi qu'avec une atteinte de la barrière hématoencéphalique, mesurée indirectement via le LCR (231) ou par IRM (232).



Certaines techniques de neuroimagerie (IRM de diffusion et IRM fonctionnelle) permettent d'obtenir des informations *in vivo* sur la connectivité entre les différentes zones cérébrales. Les données disponibles montrent une association répétée entre le diabète et l'altération de l'intégrité de la substance blanche (diminution de la fraction d'anisotropie et augmentation de la diffusivité moyenne) (185,204,208,233), ainsi qu'une association entre ces altérations de l'intégrité de la substance blanche et de moins bonnes performances cognitives (204). Par ailleurs, une altération de la connectivité fonctionnelle a été mise en évidence chez les personnes atteintes de démence ou de trouble cognitif léger par rapport à des personnes sans trouble cognitif (204). De nombreuses études ont rapporté une association entre le diabète et l'altération de la connectivité fonctionnelle, au repos ou lors de certaines tâches (185,204,234,235). On peut notamment citer une association du diabète avec l'altération du réseau du mode par défaut (*default mode network*), un réseau activé au repos, qui comprend notamment le lobe temporal médial, le cortex préfrontal médial, le cortex cingulaire postérieur et le précuneus, et qui joue un rôle important dans les processus cognitifs (236).

La tomographie par émission de positons (TEP) utilisant un analogue radiopharmaceutique du glucose (2-désoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose) comme radiotraceur (TEP-FDG) permet de mesurer le métabolisme cérébral du glucose, qui reflète l'activité neuronale. Le diabète et l'insulinorésistance ont été associés de façon répétée à un hypométabolisme cérébral du glucose, de répartition cérébrale parfois similaire à celle observée dans la démence de type Alzheimer (régions frontales, pariétotemporales et cingulaires) (185,207,237–239).

La présence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires au niveau cérébral peut être mesurée *in vivo* par TEP utilisant des radiotraceurs spécifiques des protéines  $\beta$ -amyloïde et tau, ou bien indirectement dans le LCR ou le plasma, par la mesure des protéines  $\beta$ -amyloïde 1-42 et 1-40 et des protéines tau. Les études menées jusqu'alors n'ont pas mis en évidence d'association transversale entre le diabète et une plus grande accumulation cérébrale de protéine  $\beta$ -amyloïde (195,205,238,240,241). Deux études ont cependant suggéré une association entre la présence d'une insulinorésistance et une plus grande charge amyloïde cérébrale (242,243), et une étude cas-témoins a mis en évidence des niveaux plasmatiques plus faibles de protéines  $\beta$ -amyloïde 1-42 et 1-40 chez les sujets diabétiques (244). Une seule étude a estimé à ce jour l'association entre statut diabétique et mesure

par TEP de la charge tau au niveau cérébral chez 430 personnes âgées : elle n'a pas mis en évidence d'association, que les participants présentent ou non un trouble cognitif léger (241). Enfin, les études menées jusqu'à présent n'ont pas confirmé d'association entre diabète et biomarqueurs amyloïde et tau dans le LCR (205,240,245), et aucune étude n'a évalué l'association entre diabète et niveau plasmatique de protéine tau. D'autres études prospectives sont cependant nécessaires pour obtenir une estimation valide de l'association entre diabète et lésions cérébrales amyloïde et tau, car la majorité de ces études étaient transversales.

### Synthèse et axes de recherche

Le diabète, qu'il soit mesuré à mi-vie ou après 65 ans, est associé de façon répétée à un risque augmenté de démence. La sévérité du diabète et l'exposition à une hyperglycémie chronique (mauvais contrôle glycémique, plus grande variabilité glycémique, diabète non traitée, durée du diabète, présence de complications du diabète liées à l'hyperglycémie) semblent associées à un risque plus important de démence dans les études observationnelles, mais aucun des essais cliniques de traitement intensif du diabète n'a mis en évidence un effet bénéfique sur le déclin cognitif à ce jour.

→ **L'estimation précise et valide du risque de démence lié au diabète doit permettre d'identifier précisément la population cible pour des essais d'intervention ou de prévention.**

Le diabète, par les conséquences de l'hyperglycémie chronique, favorise la survenue de lésions cérébrovasculaires qui augmentent le risque de démence. Le diabète pourrait également favoriser l'atrophie cérébrale et la formation des lésions de MA, par des mécanismes indépendants de la survenue de lésions cérébrovasculaires.

→ **Il est donc important d'estimer la contribution relative de ces différentes lésions cérébrales dans l'association entre le diabète et les performances cognitives et la démence.**

## 2. Objectifs du travail de thèse

Ce travail de thèse a été conduit à partir de données de deux études cohortes observationnelles prospectives menées en France : l'étude Trois-Cités (étude 3C) et la cohorte MEMENTO.

Tout d'abord, nous avons estimé le risque absolu et relatif de démence associés au diabète dans l'étude 3C, en tenant compte du risque compétitif de décès. Nous avons également évalué le potentiel effet modérateur d'autres caractéristiques des sujets âgés sur l'association entre diabète et risque de démence.

Ensuite, nous avons estimé la contribution relative des différentes anomalies cérébrales dans la relation entre le diabète, le déclin cognitif et la démence. Nous avons pour cela conduit plusieurs analyses de médiation :

- En estimant la part d'effet du diabète sur le risque de démence qui est médiée par des marqueurs de lésions cérébrovasculaires et d'atrophie cérébrale, dans l'étude 3C ;
- En estimant la part d'effet du diabète sur les fonctions cognitives qui est médiée par des marqueurs de neurodégénérescence, d'atteinte des petits vaisseaux cérébraux, et de lésions de maladie d'Alzheimer, dans la cohorte MEMENTO.

## 3. Matériel

Ce travail de thèse a été mené en utilisant les données collectées dans le cadre de deux études de cohorte françaises : l'étude des Trois Cités menée en population générale, et la cohorte « clinique » MEMENTO.

### 3.1. Etude des Trois-Cités

L'étude 3C est une étude de cohorte prospective, mise en place dans trois villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier), dont l'objectif principal est d'analyser la relation entre facteurs vasculaires et démence en population générale âgée (246).

Les participants ont été recrutés par tirage au sort sur les listes électorales des trois villes précitées. Les critères d'éligibilité étaient : être âgé de 65 ans et plus, vivre à son domicile et ne pas avoir l'intention de déménager dans les quatre ans. L'inclusion s'est déroulée de mars 1999 à mars 2001. Les 9 294 participants inclus ont été suivis à 2 ans, 4 ans, 5 ans, 7 ans, 10 ans et 12 ans. Le suivi est encore en cours à Bordeaux et Montpellier.

A l'inclusion et à chacun des examens de suivi, les données ont été recueillies au cours d'un entretien en face à face conduit par des professionnels formés, au domicile des participants ou dans un centre d'examen. Parmi les variables recueillies, on peut citer les caractéristiques sociodémographiques, le niveau d'éducation, le niveau socioéconomique, les différentes professions exercées au cours de la vie ; la consommation de tabac et d'alcool ; les antécédents médicaux et la consommation de médicaments, des paramètres anthropométriques (dont le poids et la taille) et des tests neuropsychologiques.

#### **Diagnostic de la démence**

A l'inclusion, les participants de Bordeaux et Montpellier étaient examinés par un médecin neurologue. A Dijon, à cause du nombre important de participants, les participants étaient d'abord dépistés, avant d'être orientés vers le médecin neurologue s'ils remplissaient l'une des conditions suivantes :

- *Mini Mental State Examination* (MMSE) manquant ;
- Pour les participants avec un niveau d'éducation primaire ou inférieur : MMSE < 25 et score au Set Test d'Isaac (score total aux 4 catégories en 15 secondes) < 33 ou manquant ;

- Pour les participants avec un niveau d'éducation secondaire ou supérieur : MMSE < 28 et score au Set Test d'Isaac < 33 ou manquant.

Le diagnostic de démence au cours du suivi était mené selon une procédure standardisée en trois étapes : 1) réalisation d'une batterie de tests neuropsychologiques, 2) examen par un médecin neurologue pour les participants suspects de démence (selon résultats des tests ou déclin par rapport à des résultats antérieurs), 3) revue et validation du diagnostic par un comité de validation indépendant suivant les critères diagnostiques de démence de la quatrième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV*) (247) (**Annexe 3**). Le diagnostic de démence de type Alzheimer était basé sur la classification *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* de 1984 (248) (**Annexe 4**). Le diagnostic de démence vasculaire était basé sur les critères *National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* de 1993 (249) (**Annexe 5**). Le diagnostic de démence mixte était retenu devant un diagnostic de maladie d'Alzheimer associé soit à des lésions cérébrovasculaires à l'imagerie cérébrale, soit à un antécédent documenté d'AVC et la présence d'un déficit marqué des fonctions exécutives.

### **Données d'imagerie cérébrale**

Une IRM a été proposée à l'inclusion aux participants des centres de Bordeaux et Dijon de l'étude 3C, âgés de 65 à 80 ans, et sans contre-indication à l'examen.

A Dijon, 1 924 IRM ont pu être réalisées. Les IRM ont été réalisées avec un scanner Magnetom 1,5 Tesla (Siemens, Erlangen, Allemagne), en utilisant des séquences en pondération T1, T2 et densité protonique. Un logiciel de traitement automatique a été développé pour la détection, la localisation et la mesure du volume des HSB (250). Pour l'estimation des volumes cérébraux, les images ont été analysées avec le logiciel *Statistical Parametric Mapping 99* (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) (251,252). Pour chaque individu, les volumes de substance blanche, substance grise et LCR ont été calculés.

A Bordeaux, les IRM ont été réalisées avec un scanner Magnetom 1,5 Tesla (Siemens, Erlangen, Allemagne) pour 711 participants volontaires. Le volume des HSB a été mesuré avec le même logiciel de traitement automatique de l'image que pour les participants de Dijon. Pour chaque individu, les volumes de substance

blanche, substance grise et LCR ont été calculés avec l'outil VBM8 du logiciel *Statistical Parametric Mapping 8*.

### **Aspects réglementaires et éthiques**

Cette étude a été conduite selon les règles édictées par la déclaration d'Helsinki. L'étude 3C avait été approuvée par les Comités consultatifs de protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales du Centre hospitalier universitaire du Kremlin -Bicêtre et de Sud-Méditerranée III. Tous les participants ont donné leur consentement écrit lors de leur inclusion dans l'étude.

## **3.2. Cohorte MEMENTO**

La cohorte Memento est une étude française multicentrique dont le but est de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (253). L'objectif principal de MEMENTO est d'étudier l'évolution clinique de personnes présentant des symptômes pouvant évoquer la phase préclinique d'une démence de type Alzheimer ou apparentée, et d'estimer la valeur pronostique de biomarqueurs neuropsychologiques, biologiques, génétiques, et de neuroimagerie, seuls ou combinés, dans la transition vers l'apparition de troubles cognitifs francs, la démence et le décès.

Les participants ont été recrutés dans 26 centres de mémoires, de ressources et de recherche français (parmi les 28 centres existants, soit 93% de participation). Pour être éligibles, les participants devaient être âgés d'au moins 18 ans et présenter un déficit cognitif léger, ou être âgés d'au moins 60 ans et présenter une plainte cognitive subjective. Le déficit cognitif léger était défini par une performance inférieure d'un écart-type par rapport à la moyenne (ajustée sur l'âge, le sexe, et le niveau d'étude) pour au moins un test neuropsychologique de la batterie détaillée réalisée dans le cadre de l'étude. La plainte cognitive subjective était définie par une plainte de mémoire quelle qu'en soit la durée, sans déficit cognitif léger tel que défini précédemment. Étaient exclus les participants présentant certaines maladies neurologiques, une démence de type Alzheimer de cause génétique, des antécédents de chirurgie intracrânienne, de schizophrénie, de traumatisme crânien avec déficit neurologique persistant, ou un AVC récent ( $\leq 3$  mois). Les participants

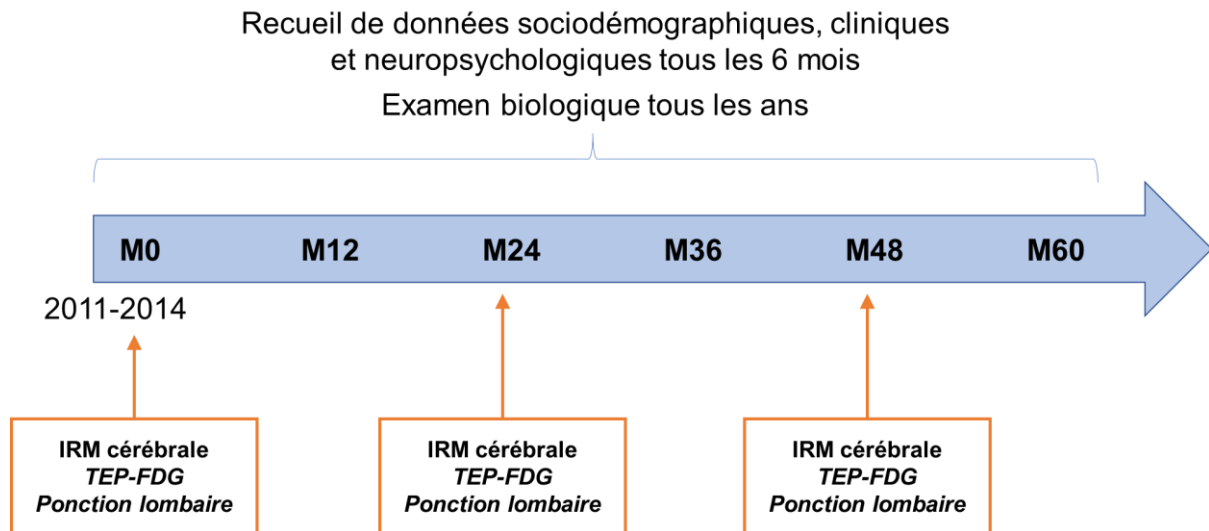
présentant une contre-indication à l'IRM cérébrale ou la refusant n'étaient pas éligibles.

Le recrutement s'est déroulé entre les mois d'Avril 2011 et Juin 2014. Parmi les 2 449 sujets éligibles, 2 323 ont accepté de participer pour un suivi initialement prévu de 5 ans.

A l'inclusion, des données sociodémographiques, de comportements et des données médicales ont été recueillies. Une évaluation neuropsychologique détaillée et standardisée, ainsi qu'une évaluation de l'autonomie, des capacités physiques et des consommations de soins ont été menées. Des prélèvements sanguins pour mesure de paramètres biologiques, génétiques et constitution d'une biobanque ont aussi été réalisés. Tous les participants inclus avaient accepté de réaliser une IRM cérébrale. La réalisation d'une TEP-FDG et la réalisation d'une ponction lombaire pour prélèvement de LCR étaient optionnelles et proposées à tous les participants.

Les participants inclus étaient ensuite suivis tous les 6 mois pour une évaluation médicale et neuropsychologique détaillée (**Figure 15**). Les examens biologiques étaient répétés tous les ans. Les examens d'IRM, de TEP-FDG et la ponction lombaire étaient répétés tous les 2 ans. Le schéma d'étude détaillé ainsi que les caractéristiques à l'inclusion des participants de la cohorte ont été décrits précédemment (253).

Tous les participants ont signé un consentement éclairé. L'étude a été réalisée selon les recommandations de la déclaration d'Helsinki et approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III. Elle est enregistrée sur le registre Clinicaltrials.gov (NCT01926249). L'étude MEMENTO a été financée par la Fondation Plan Alzheimer, dans le cadre de la mesure 29 du plan Alzheimer 2008-2012 soutenant la mise en place d'études de cohorte.



**Figure 7. Rythme de suivi dans la cohorte MEMENTO.**

Les examens écrits en italique étaient optionnels (TEP-FDG et ponction lombaire).

Nous avons également utilisé les données d'une étude ancillaire : l'étude MEMENTO-Amyging (numéro sur le registre Clinicaltrials.gov : NCT02164643).

L'objectif principal de l'étude MEMENTO-Amyging était d'estimer, dans un sous-échantillon de 448 participants de l'étude MEMENTO, l'association entre la charge cérébrale amyloïde, mesurée par TEP-amyloïde deux fois à 2 ans d'intervalle, et la survenue de la démence jusqu'à 5 ans de suivi. Cette étude ancillaire a été financée par la Fondation Plan Alzheimer, AVID corporation et GE-Healthcare corporation.



# 4. Résultats

## **4.1. Diabète, démence et risque compétitif de décès**

### **4.1.1. Introduction**

Les études observationnelles ont suggéré qu'un meilleur contrôle glycémique était associé à un risque diminué de démence chez les personnes âgées diabétiques (94,100,148,254), mais les essais cliniques de contrôle intensif de la glycémie n'ont pas montré d'effet cliniquement significatif sur le déclin cognitif jusqu'à 6 ans de suivi, en comparaison à la prise en charge standard (255).

Ces discordances pourraient en partie s'expliquer par une estimation biaisée de l'association entre diabète et démence dans les études observationnelles. Le diabète étant aussi un facteur de risque majeur de décès (60), le décès est un événement compétitif de l'apparition de la démence. A ce jour, une seule étude menée chez des personnes âgées latino-américaines a pris en compte ce risque compétitif de décès, et les résultats ont montré une diminution de 10% de l'estimation de l'association entre diabète et risque de démence, par rapport à un modèle de survie standard (modèle de Cox) (256). Ces résultats suggèrent ainsi l'importance de prendre en compte ce risque compétitif de décès pour l'estimation du risque relatif de démence lié au diabète. De la même façon, l'estimation du risque absolu de démence doit prendre en compte ce risque compétitif afin d'identifier correctement les populations à risque pouvant être la cible d'essais interventionnels. Une autre explication des résultats négatifs des essais d'intensification du contrôle glycémique pour la prévention du déclin cognitif pourrait être une identification imparfaite de la population cible. Certaines caractéristiques telles que le niveau d'études, l'activité physique, la dépression, un antécédent de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou une maladie rénale chronique ont été associées à un risque plus élevé de démence chez les personnes âgées diabétiques (125,137,257,258).

Les objectifs de ce travail étaient donc de fournir une estimation des risques absolu et relatif de démence liés au diabète, dans une étude de cohorte menée en population générale âgée française, en tenant compte du risque compétitif de décès. Nous avons également évalué le potentiel rôle de modificateur d'effet de plusieurs caractéristiques sociodémographiques et cliniques.

## 4.1.2. Méthodes

L'échantillon utilisé pour ce travail, ainsi que le modèle statistique utilisé, sont présentés dans cette section.

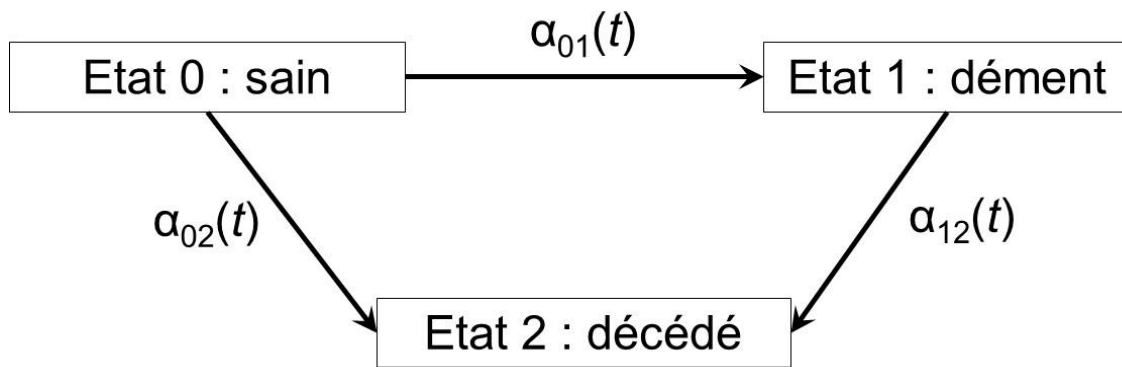
Le reste des méthodes est présenté dans l'article inséré en section 3.1.3.

### 4.1.2.1. Echantillon d'analyse dans l'étude 3C

Pour cette étude, nous avons sélectionné les participants de l'étude 3C qui étaient non déments avec un statut diabétique disponible à l'inclusion, et pour lesquels les données des variables d'ajustement étaient disponibles. Nous avons pu utiliser les données de suivi jusqu'à 12 ans.

### 4.1.2.2. Présentation du modèle multi-état de type illness-death

Pour l'estimation de l'association entre diabète et survenue de démence, nous avons pris en compte le risque compétitif de démence et la censure par intervalle en utilisant un modèle multi-état de type « illness-death » (**Figure 9**). Dans ce modèle, les individus démarrent dans l'état « sain » (état 0), puis ils peuvent devenir déments (état 1) et ensuite décéder (état 2). Ils peuvent également décéder sans être devenu dément (transition directe de l'état 0 à l'état 2) (259). Le modèle multi-état permet également de prendre en compte la censure par intervalle pour la démence (date d'apparition entre deux visites de suivi). Par ailleurs, lorsqu'un sujet décède sans diagnostic de démence, il existe une incertitude sur la possibilité d'apparition de la maladie entre la dernière visite de suivi et le décès. L'approche classique d'analyse de risque compétitif (modèle cause-spécifique) consiste à censurer l'observation du sujet décédé à la dernière visite sans démence. Cependant, cela peut conduire à une sous-estimation de l'incidence de la démence, car un sujet censuré au temps  $t$  à cause d'un décès au temps  $t'$  peut avoir un risque plus élevé de développer la maladie entre  $t$  et  $t'$ . Le modèle illness-death permet de prendre cela en compte, en permettant au sujet de développer la maladie entre la dernière visite de suivi et le décès (259).



**Figure 8. Modèle multi-état de type « illness-death ».**

Les intensités de transition entre états sont écrites comme suit :

$$\alpha_{01}(t|Z) = \alpha_{01,0}(t) \exp(\beta_{01}^T Z),$$

$$\alpha_{02}(t|Z) = \alpha_{02,0}(t) \exp(\beta_{02}^T Z),$$

$$\alpha_{12}(t|Z) = \alpha_{12,0}(t) \exp(\beta_{12}^T Z),$$

Avec  $\alpha_{kl}(t|Z)$  qui est l'intensité de transition de l'état  $k$  à l'état  $l$  ( $k \rightarrow l$ ) à l'âge  $t$  pour un sujet avec un vecteur de variables  $Z$ ,  $\alpha_{kl,0}(t)$  qui est l'intensité de transition de base  $k \rightarrow l$ , et  $\beta_{kl}$  qui est le vecteur des coefficients de régression mesurant l'effet de  $Z$  sur l'intensité de transition  $k \rightarrow l$ . L'exponentielle de chaque coefficient de régression peut être interprétée comme un HR.

Nous avons utilisé une approche paramétrique avec des intensités de transition de base suivant une loi Weibull, et estimées par maximisation de la vraisemblance. L'effet du diabète sur le risque de démence (rapport des intensités de transition entre sujets diabétiques et sujets non diabétiques) a été exprimé sous forme de HR et son intervalle de confiance à 95% (IC95%).

Nous avons ensuite estimé les paramètres suivants, selon le statut diabétique, le sexe et le niveau d'éducation :

- Le risque absolu de démence toute cause sur 12 ans, exprimé en pourcentage, avec son IC à 95% ;
- L'espérance de vie sans démence et avec démence à partir d'un âge index donné : nombre moyen d'années qu'un individu qui atteint l'âge index sans démence peut espérer vivre sans démence et avec démence, avec son IC à 95%.

Ces paramètres ont été estimés pour les âges index de 65 ans (âge minimum à l'inclusion) et 70 ans, afin de fournir des informations à des âges relativement

éloignés du diagnostic de démence (âge médian dans l'échantillon = 82 ans), dans une optique d'intervention de prévention.

### **4.1.3. Article publié**

**Frison E, Dufouil C, Helmer C, Berr C, Auriacombe S, Chêne G. Diabetes-associated dementia risk and competing risk of death in the Three-City study. J Alzheimers Dis. 2019;71(4):1339-50. doi: 10.3233/JAD-190427.**

Consultable à l'adresse suivante : <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad190427>

*La version finale après révision mais avant édition est présentée dans les pages suivantes, en accord avec la politique de diffusion de l'éditeur au 4 décembre 2019 : <http://sherpa.ac.uk/romeo/issn/1387-2877/>.*

## TITLE PAGE

**Full title:** Diabetes-associated dementia risk and competing risk of death in the Three-City study.

**Authors:** Eric Frison a, Carole Dufouil a, Catherine Helmer b, Claudine Berr c, Sophie Auriacombe d, Geneviève Chêne a

**Affiliations:** a Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team VINTAGE, UMR 1219 and Inserm, CIC1401-EC, F-33000 Bordeaux, France; CHU Bordeaux, Pôle de Santé Publique, F-33000 Bordeaux, France.

b Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team LEHA, UMR 1219, CHU Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France; Inserm, CIC1401-EC, F-33000 Bordeaux, France.

c Univ. Montpellier, Inserm, U1061, Neuropsychiatry: Epidemiological And Clinical Research, F-34093 Montpellier, France.

d CHU Bordeaux Centre Mémoire Ressource et Recherche/ Institut des Maladies Neurodégénératives clinique (IMNc) Hopital Pellegrin F-33000 Bordeaux, France.

**Running title:** Diabetes, dementia and death risks in older adults

**Contact information of the corresponding author:**

Eric Frison: [eric.frison@u-bordeaux.fr](mailto:eric.frison@u-bordeaux.fr) ; +33 5 57 57 11 29

**Word count:** 4,801

**Number of tables and figures:** 5

## **ABSTRACT**

Diabetes is associated with a higher dementia and mortality risk. However, few studies have accounted for death when estimating the association between diabetes and dementia. We estimated absolute and relative risks of all-cause dementia according to diabetes exposure status in older adults while accounting for competing risk of death using illness-death models. Effect modification by specific characteristics (age, gender, education, cardiovascular risk factors, body mass index, cardiovascular history, depressive symptomatology, impaired renal function and APOE  $\epsilon$ 4 genotype) was also investigated. We analyzed the Three-City study data, a French population-based cohort of adults aged 65 years and above who were followed up for 12 years from 1999-2001. Among 8,328 participants selected in the analytical sample (median age, 73.3 years; 60.3% women), 809 (9.3%) presented with diabetes at baseline. Over a median follow-up period of 8.3 years, 836 participants developed incident dementia. Baseline diabetes was associated with a higher risk of dementia: hazard ratio, 1.79 [95% confidence interval, 1.46-2.19]. No effect modification was shown. Diabetes was associated with a higher 12-year absolute risk of dementia and a lower dementia-free life expectancy (e.g., 14.5% [11.2-18.1] vs 8.7% [7.6-10.2], and 13.4 [12.7-14.1] years vs 16.5 [16.0-17.1] years respectively, for a 70 year-old woman with the highest level of education). These findings support the potential impact of preventing diabetes on reducing dementia risk in older adults, with a 2-3 year higher dementia-free life expectancy for individuals without diabetes, and inform the design of future interventional trials.

## **KEYWORDS**

Diabetes Mellitus, Type 2; Dementia; Cohort studies; Death

## INTRODUCTION

In the absence of a curative treatment for dementia and Alzheimer's disease (AD), preventive interventions targeting modifiable risk factors, such as type 2 diabetes, have been promoted. Type 2 diabetes is associated with a 1.5-2-fold increased risk of all-cause dementia and AD type dementia [1,2].

Observational studies have suggested that better glycemic control among older adults with type 2 diabetes may lower the risk of dementia [3–6], but interventional studies targeting intensive glucose control in patients with type 2 diabetes have failed to show a clinically significant protective impact on cognitive decline after up to 6 years of treatment, as compared to usual care [7].

This drawback could partly be explained by an inaccurate estimate of the association between diabetes and dementia in observational studies. As type 2 diabetes is also a major determinant of mortality [8], death is an obvious competing event for dementia. To date, only one study in older Mexican Americans has accounted for the competing risk of death, and the results highlighted a significant 10% decrease in the association between diabetes and 10-year risk of dementia and cognitive impairment, as compared to standard Cox modeling [9]. These results suggest the importance of accounting for the competing risk of death when estimating the relative risk of dementia according to diabetes. Similarly, estimates of the absolute risk (i.e., incidence) of dementia must account for the competing risk of death to identify accurately the target population for interventional trials. As such, a difference in the absolute risk of dementia between individuals with and without diabetes would promote selecting individuals with type 2 diabetes for future interventional trials. In addition, if an intervention leads to a stronger decrease in mortality than in dementia incidence among non-demented participants, a subsequent increase in the incidence of dementia may be observed. Another interpretation of the failure of previous interventions to prevent cognitive decline is that populations targeted by the antidiabetic interventions might not be the population who could benefit. To date, characteristics such as education, physical activity, depression, and a history of cerebrovascular, cardiovascular, or chronic kidney disease have been



associated with a higher risk of dementia in participants with diabetes [10–13], while a synergistic interaction between diabetes and the apolipoprotein E (APOE) genotype has been suggested for cognitive decline but is controversial for all-cause dementia risk [14–17].

The objectives of this study were to provide estimates of absolute and relative risks of dementia associated with type 2 diabetes, in a population-based cohort of French older adults, considering the competing risk of death. We also investigated whether the association between diabetes and dementia risk was modified by sociodemographic and clinical characteristics.

## **MATERIAL AND METHODS**

### ***Study population***

The Three-City (3C) study is a prospective cohort study [18] of the general population. Briefly, it included 9,294 community dwelling people aged 65 years or over, randomly invited between 1999-2001 to participate from electoral rolls in three French cities (Bordeaux [n = 2,104], Dijon [n = 4,931], and Montpellier [n = 2,259]). During the baseline face-to-face interview, a trained investigator collected data related to sociodemographic characteristics, lifestyle, medical history, and medication use. A fasting blood sample was taken, and physical and cognitive assessments were performed. During the 12-year follow-up period, five follow-up visits took place every 2-3 years and included standardized questionnaires, clinical examinations, and a detailed cognitive assessment. This research adhered to the principles of the Declaration of Helsinki. The ethics committee (“Comité Consultatif de Protection des Personnes se Prêtant aux Recherches Biomédicales”, CCPPRB) of the Kremlin-Bicêtre University Hospital and Sud-Méditerranée III (France) approved the 3C study protocol. All participants gave written informed consent.

Among the 9,078 participants initially free of dementia in the 3C study, 8,328 participants were included in this analysis after excluding participants with prevalent dementia at baseline, missing data on baseline diabetes status or missing data on adjustment covariates (gender, education,

smoking status, alcohol consumption, body mass index [BMI], hypertension, or hypercholesterolemia) (**Supplementary Fig. 1**). Compared to the excluded participants, the included participants were younger on average, more likely to be male, had a higher education level and higher professional status, had a higher average Mini-Mental State Examination (MMSE) score, and were less likely to be exposed to risk factors of dementia (**Supplementary Table 1**).

### ***Diabetes exposure***

Participants were classified as having diabetes at the baseline visit either in the presence of fasting blood glucose  $\geq 7$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL) or non-fasting blood glucose  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) or antidiabetic drug intake (Anatomical Therapeutic Chemical classification system: code A10A “insulins and analogues”, and code A10B “blood glucose lowering drugs, excl. insulins”) or self-reported history of diabetes. Participants with missing data relating to at least one criteria were classified as “diabetes status unknown” and, thus, were not included in the present study.

### ***Dementia assessment***

All participants from Bordeaux and Montpellier were examined by a neurologist at baseline. Due to the large number of participants in Dijon, only those who screened positively for dementia underwent further examination. Screening was considered positive if one of the following conditions were met: 1) missing MMSE score, 2) for participants with primary school educational level and lower: MMSE  $< 25$  and Isaacs’ Set Test (total score in 4 categories at 15 seconds)  $< 33$  or missing, or 3) for participants with secondary school educational level and higher: MMSE  $< 28$  and Isaacs’ Set Test  $< 33$  or missing [18]. The diagnosis of dementia at the follow-up examination was made using a standardized three-step procedure, as reported previously [18]. First, trained neuropsychologists administered an extensive battery of neuropsychological tests. Second, all participants with a suspicion of dementia, based on either their neuropsychological performance or a decline relative to a previous examination, were examined by a neurologist. Third, an independent committee of neurologists reviewed all available documentation for suspected cases of dementia

and reached a consensus on the diagnosis according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition* criteria [19]. Dementia subtyping was based on the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association criteria for AD [20], and on the National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences criteria for vascular dementia, [21]. Mixed dementia was defined as a diagnosis of AD with either cerebrovascular lesions on brain imaging or a documented history of stroke and the presence of prominent executive function deficits in addition to an AD-type cognitive profile.

We considered all incident cases that occurred during the 12-year follow-up period for the current analyses.

### ***Vital status***

Mortality and date of death were ascertained from the civil registry by systematic request for all subjects not included in follow-up visits [22].

### ***Baseline covariates***

Sociodemographic information recorded at baseline included age, gender, education (no or primary school, secondary school, high school, university), and professional status grouped into three categories: high (managers, professionals, technicians and associate professionals), intermediate (clerical, service, shop and market sale workers, armed forces), and low (all other professions including housewife). Lifestyle factors included smoking status (never, former, and current smoker), alcohol consumption (never, former, and current drinker), and regular physical activity (defined by participating in sport regularly or having at least 1 h of leisure or household activity per day, as self-reported by participants). Depressive symptomatology was assessed with the Center for Epidemiological Studies-Depression scale, using scores of  $\geq 17$  in men and of  $\geq 23$  in women as indicators of a clinically relevant level of depressive symptomatology. Hypertension was defined by systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg, antihypertensive treatment, or self-reported history. Hypercholesterolemia was defined by total cholesterol  $\geq 7.25$

mmol/L, intake of a lipid-lowering drug, or self-reported history, with a centralized measurement of baseline fasting serum total cholesterol performed using an enzymatic method [18]. BMI was categorized as  $< 20 \text{ kg/m}^2$  (underweight),  $20\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$  (normal weight),  $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$  (overweight) and  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesity). History of cardiovascular disease was defined as a history of myocardial infarction, angina pectoris, or peripheral artery disease. History of stroke was ascertained based on self-report. Impaired renal function was defined by a glomerular filtration rate  $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , estimated using the CKD-EPI equation [23]. The measurement methods for the APOE genotype have been described previously [24]. APOE  $\epsilon 4$  status was defined as the presence of at least one  $\epsilon 4$  allele vs. absence.

### *Statistical analyses*

Baseline characteristics were compared between selected and non-selected participants for the current study, and according to baseline diabetic status for the study sample. We used the chi-square test (or Fisher exact test when appropriate) and Student's *t*-test (or the non-parametric Mann-Whitney-Wilcoxon test when appropriate) for categorical and continuous variables comparisons, respectively.

Age was used as the time scale in all analyses. We first estimated the association between diabetes and death over the 12-year follow-up, expressed as a hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI), using a multivariate Cox proportional hazard model.

We considered competing risk of death and interval-censoring (due to intermittent follow-up visits in the 3C study and dementia diagnosis potentially missed between visits) for the estimation of the association between diabetes and dementia risk, using a semi-parametric illness-death model. This multistate model relies on three states for participants: disease-free, alive with dementia, and death, and it allows for the possibility of developing dementia between the last visit and death which is not considered in Cox modeling [23]. We used a parametric approach with Weibull baseline intensities and estimation of transition intensities between each state by likelihood maximization. The adjusted

effect of diabetes on these transitions was expressed as HRs and their 95% CIs. Using the parameter estimates of this illness-death model, the following predictive parameters were computed according to diabetes status, gender and education: 1) 12-year absolute risk of dementia; 2) life expectancy without and with dementia at a given age (mean number of years an individual who attained that age without dementia was expected to live free of dementia and with dementia, respectively). Predictions were computed for older adults at the index age of 65 years old (minimum age at inclusion) and 70 years old, to provide information on participants who may benefit from interventions to prevent dementia, i.e., several years before the dementia diagnosis.

We also specified a multivariate Cox proportional hazard model to estimate the association between diabetes and dementia risk without accounting for the competing risk of death, expressed as a HR and its 95% CI. We estimated age at dementia by the age at the midpoint of the interval between the age at the diagnostic visit and age at the previous visit. Participants who have not developed dementia during the follow-up period were censored at the age at their last visit. We considered stratification on study center to allow the baseline hazard to differ across the three study sites, but, as results were unchanged, we present the global results. The proportionality of the HR over time was evaluated by plotting the log of the cumulative hazard vs. log of time, and by testing the correlation for Schoenfeld residuals with time. The assumptions were met for the models considered. An interaction term between diabetes and age (time scale) was not retained because it did not reach statistical significance in a univariate Cox model ( $P = 0.32$ ).

All models were adjusted for potential confounding factors: gender and education in a basic adjusted model and, additionally, for alcohol consumption and smoking to capture lifestyle habits, BMI, hypertension, and hypercholesterolemia in an extended adjusted model. We did not adjust our analyses for depression, APOE genotype, cardiovascular history, or impaired renal function as those variables were not considered likely causes of diabetes and, thus, did not meet the definition of confounding factors. We explored residual confounding by estimating the E-value, which expresses

the minimum strength of association that an unmeasured confounder needs to reach with both the exposure and the outcome to fully explain away a specific exposure-outcome association [26].

To investigate the potential effect modification by each characteristic considered, we performed stratified analyses according to age at inclusion (<75 vs  $\geq$  75 years, selected because it was close to the median age in the study population, and relevant for aging studies), gender, education (no or primary school vs. secondary school or higher), professional status, smoking status (current, never, and former smoker), APOE  $\epsilon$ 4 genotype, hypertension, hypercholesterolemia, BMI, cardiovascular history, history of stroke, depressive symptomatology, and impaired renal function. The significance of the interaction term between diabetes and the characteristic considered was evaluated using the likelihood ratio test.

### *Sensitivity analyses*

First, we considered different definitions of the main exposure to diabetes, to explore the consistency of measures of association to dementia, by excluding a self-reported history of diabetes, or considering baseline impaired fasting glucose as a separate category of exposure, defined according to the WHO 2006 definition (i.e., fasting plasma glucose 6.1-6.9 mmol/L) [27]. We also repeated the main analysis after excluding participants with possible type 1 diabetes, identified by a self-reported age at diabetes onset < 40 years, from the population. Second, we excluded participants with dementia that occurred during the first 4 years of follow-up to decrease the likelihood of reverse causality between incipient dementia and diabetes. Third, to explore the possibility of selection bias, missing values of baseline diabetes and covariates were imputed by multiple imputation (MI) using chained equations with a fully conditional specification (15 imputed data sets), assuming missingness at random [28]. Fourth, we explored the impact of residual confounding due to baseline physical activity (defined as low if reported sports participation was less than once a week and self-reported low walking activity) by adjusting for it in a subsample of participants from Dijon and Montpellier with available and standardized data ( $n = 5,477$  [88%]) of

6,210 participants included from both centers). We also performed an additional adjustment for depressive symptomatology because of its baseline imbalance according to diabetes.

Analyses were performed using SAS software version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA), and the R v3.6.0 SmoothHazard package for illness-death models [29]. P-values were two sided, and a p-value  $\leq 0.05$  was considered significant.

## RESULTS

### *Study population*

Compared to participants without diabetes at baseline, participants with diabetes (809, 9.7%) were more likely to be men, ever smokers, and to have a lower education level. They were also more likely to have hypertension, hypercholesterolemia, overweight or obesity, history of cardiovascular disease, and depressive symptomatology (**Table 1**). At baseline, 66.0% of participants with diabetes were using antidiabetic medications (oral antidiabetic agents, 61.8%; insulin, 5.8%). Diabetes status was based solely on self-report in 121 participants (15.0%). The median self-reported duration of diabetes was 10.3 years (interquartile range, 3.6-19.8 years).

### *Follow-up*

Over a median follow-up period of 8.3 years (interquartile range, 3.6-11.0 years), 836 participants developed dementia (incidence, 1.38/100 person-years [95% CI 1.29-1.47]). The etiology of dementia was AD for 576 (68.9%) cases, mixed dementia for 99 (11.8%) cases, and vascular dementia for 65 (7.8%) cases. In addition, 2,337 participants died (mortality rate, 2.87/100 person-years [2.76-2.99]), among whom 1,999 died free of dementia (**Supplementary Fig. 1**).

### *Association between baseline diabetes, mortality and incident all-cause dementia*

In the fully adjusted model, baseline diabetes was associated with a higher risk of death during the 12-year follow-up (HR, 1.52 [95% CI 1.35-1.72]). Baseline diabetes was associated with a higher risk of dementia at any time during the 12-year follow-up period when accounting for the

competing risk of death and interval-censoring (HR, 1.79 [1.46-2.19]) (**Table 2**). The association between diabetes and dementia was similar when estimated with a Cox proportional hazards model. Baseline diabetes was associated with a higher risk of death in non-demented participants (HR, 1.45 [1.22-1.73]), but was not associated with a higher risk of death in demented participants (HR, 1.15 [0.88-1.50]). Calculation of the E-value suggested that an unmeasured confounder would need to be associated with both diabetes and all-cause dementia with a magnitude of at least 2.98 to fully explain away the observed association. The absolute risk of dementia was significantly higher for individuals with diabetes (**Table 3**). At index ages of 65 and 70 years, regardless of gender and education level, the life expectancy without dementia was significantly lower in individuals with diabetes compared to individuals without diabetes, whereas there was no difference in the life expectancy with dementia according to diabetes (**Table 4**).

### *Sensitivity analyses*

Results of sensitivity analyses are described in **Supplementary Table 2**. Excluding a self-reported history of diabetes from the definition slightly increased the magnitude of the association between diabetes and dementia (HR, 1.85 [95% CI 1.50-2.29]). The association between diabetes and dementia risk was similar when excluding participants with baseline impaired fasting glucose from the population without diabetes. Untreated diabetes and treated diabetes were both associated with a higher risk of dementia (HR, 1.51 [1.06-2.16] and 1.94 [1.54-2.45], respectively). Participants with diabetes and a fasting glucose level  $\geq 5.71$  mmol/L were suggested to have an increased risk of dementia compared to participants with diabetes and a fasting glucose level  $< 5.7$  mmol/L. The association between diabetes and dementia risk remained similar after excluding 25 participants with possible type 1 diabetes. When excluding 246 participants (29% of observed dementia cases) who developed dementia during the first 4 years of follow-up, the association between diabetes and dementia decreased by nearly 10% (HR, 1.63 [1.28-2.09]) but remained significant. Imputation of missing baseline diabetes status and covariates yielded results consistent with the primary analysis (HR, 1.72 [1.16-2.19]). Additional adjustment for physical activity did not change the association



between diabetes and dementia in the subsample of participants from Dijon and Montpellier with available data (HR, 1.43 [1.10-1.87] vs 1.44 [1.10-1.88], with and without adjustment for physical activity, respectively). Additional adjustment for depressive symptomatology yielded results similar to the primary analysis (HR, 1.80 [1.45-2.24]).

### *Investigation of effect modification*

None of the baseline characteristics considered (age, gender, education, professional status, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, BMI, history of cardiovascular disease, history of stroke, impaired renal function, depressive symptomatology, or APOE  $\epsilon$ 4 genotype) modified the effect of baseline diabetes on all-cause dementia risk (**Fig. 1**).

## **DISCUSSION**

In this French population-based cohort study, diabetes at baseline was associated with an 80% increase in all-cause dementia risk over 12 years in older adults, after considering the competing risk of death and interval-censoring. Moreover, the effect of diabetes on dementia risk was not modified according to several baseline characteristics of the participants. The absolute 12-year risk of dementia was significantly higher and the dementia-free life expectancy was significantly lower for individuals with diabetes, as compared to individuals without diabetes, regardless of age, gender, and education.

Mechanisms by which type 2 diabetes contributes to dementia are not fully understood, but may involve chronic hyperglycemia and insulin dysregulation (insulin deficiency and insulin resistance), both of which are associated with dementia and accelerated cognitive decline [30,31]. Chronic hyperglycemia is associated with the accumulation of advanced glycation end products and atherosclerosis, oxidative stress, and microvascular and macrovascular brain lesions [32]. Insulin resistance is likely to induce neurodegeneration, notably through brain hypometabolism, and may also inhibit expression of the insulin-degrading enzyme, which is involved in beta-amyloid

clearance in the brain [32]. This latter pathway is increasingly recognized, as diabetes is associated with brain atrophy and brain hypometabolism independently of its effect on cerebrovascular disease [33,34].

While this study is one of the few that estimated the association between diabetes and long-term risk of dementia in older French adults, our results are consistent with previous work investigating this association in various countries. Diabetes is a consistent risk factor for dementia in various observational studies of older adults worldwide (Europe, United States, Mexico, and Asia), with a 50-100% increased risk for all-cause dementia [1,2]. Our study results were robust to changes in the definition of diabetes, to competing risk of death and to selection and residual confounding, as evaluated by sensitivity analyses.

Our results confirm the observed association between diabetes and dementia risk in observational studies, even after accounting for the competing risk of death. We must emphasize that our results are different from a previous study investigating the association between diabetes, dementia, and competing risk of death. In the study by Mayeda et al., the association between diabetes and the 10-year risk of dementia and cognitive impairment among older Mexican-Americans decreased by more than 10% when modelled with the Fine and Gray model, as compared to standard Cox modeling [9]. Our different results cannot be fully explained by the inability of Fine and Gray modeling to consider interval-censoring. The association between diabetes and death was much higher in the study by Mayeda et al. than in the present study (HR, 2.15 and 2.12, for treated and untreated diabetes respectively; HR, 1.52 in the present study), resulting in a stronger competing risk of death on the observed association between diabetes and dementia in the first study. Taken together, the results highlight the importance of considering mortality associated with diabetes when estimating the potential impact of an antidiabetic intervention on preventing dementia. For example, any intervention leading to a greater decrease in mortality among non-demented participants than the decrease in dementia incidence may result in an increase in dementia incidence. Similarly, the observed dementia prevalence in the older population may also depend on

the impact of this intervention on mortality among demented persons, as ascertained by simulation studies [35]. As a consequence, the impact of a given intervention on dementia incidence and prevalence will depend on its impact on the population-specific associations among diabetes, dementia and death.

The present study also showed that the absolute risk of all-cause dementia was substantial for older adults with diabetes, regardless of gender: between 7% (high education) and 10% (low education) from 65 to 77-years old, and between 14% (high education) and 22% (low education) from 70 to 82 years-old. These estimates are similar in magnitude to the absolute 20-year risk of stroke for 65-year old women with diabetes (11%) observed in a recent pooled analysis of US cohorts and nearly half the 20-year absolute risk of cardiovascular disease (25%) [36]. These estimates are also similar in magnitude to the estimates observed for carriers of the  $\epsilon 44$  genotype in two prospective cohort studies of Danish older adults [37]: the absolute 10-year risk of all-cause dementia was nearly 10% from the age of 60 years and nearly 20% from the age of 70 years.

Our findings also suggest that diabetes in older adults is associated with an average of three dementia-free life years lost, whether from age 65 or 70 years, and regardless of gender and education. In the present study, the impact of diabetes was stronger than the impact of education, as lower education (no or primary school) was associated with an average of 1.5 dementia-free life years lost in women and 0.9 years lost in men, compared to higher education (university). In an analysis of the population-based Rotterdam study cohort, Wolters et al. estimated that ApoE  $\epsilon 4$  presence was associated with a mean decrease of dementia-free life expectancy at age 65 of 2.4 years in women, and of 1.6 years in men (similar results at age 70 years) [38]. Taken together, these findings support the importance of diabetes in dementia risk.

In the current study, we did not find any effect modification for the association between diabetes and dementia risk for the characteristics considered. Specifically, we did not find an interaction between gender and diabetes on dementia, which is consistent with a recent meta-analysis of 14 observational studies representing more than 2 million participants [2]. Our study sample did not

suggest an effect modification by the APOE  $\epsilon$ 4 genotype of the association between diabetes and all-cause dementia risk, while previous results were inconclusive [14,15]. Depression or depressive symptoms have already been suggested to interact with diabetes on the risk of cognitive decline and dementia [12,39], but we did not find an effect modification by depressive symptomatology in the present study. Chronic depression has been suggested to reduce self-care and medication adherence in older adults with diabetes [12], but we did not observe a worse fasting glucose level at baseline when comparing participants with diabetes according to depressive symptomatology (data not shown). In summary, the current results did not allow us to identify a high-risk population that should be targeted to decrease the effect of diabetes on dementia risk, even if we acknowledge a potential lack of statistical power. This finding is consistent with the results observed in the ACCORD-MIND trial, which compared global cognitive decline, assessed by the MMSE, between participants with diabetes receiving either intensive glycemic treatment targeting glycated hemoglobin (HbA1c)  $< 6.0\%$  or standard glycemic treatment targeting HbA1c to  $7.0\text{--}7.9\%$  [40]. No significant difference was found between interventional arms, and no subgroup differences were detected according to a history of cardiovascular disease, gender, diabetes duration, age or baseline psychomotor speed.

The present study had several strengths. First, this is the first study to model the association between diabetes and dementia while accounting simultaneously for the competing risk of death and interval-censoring. We used an illness-death model to consider the interval-censored data, as it has been demonstrated that using a Cox model with censorship of dead participants at the last visit without dementia can induce a biased estimate of the association between a given exposure and dementia, with direction and magnitude of the bias depending on the effects of the exposure on dementia and death [23]. In addition, accounting for competing risk of death avoids overestimating the absolute risk of dementia and helps to accurately identify participants at-risk for dementia [23]. As described above, the ability to consider the competing risk of death is of the utmost importance in a study of late-life outcomes, such as dementia. Furthermore, the potential impact of a competing

risk of death cannot be predicted as it varies according to exposure-death, exposure-dementia and dementia-death associations. Thus, we encourage future researchers to use the best available methods to consider the competing risk of death when relevant, and to take advantage of the widespread availability of statistical software facilitating these analyses. Second, we adjusted our analyses for major confounding factors (age, education, lifestyle factors and comorbidities). Physical activity was not standardized for the whole analytical sample; the sensitivity analysis performed on the subsample of participants with available self-reported measurement suggested no significant impact of this additional adjustment, even though this subsample slightly differed from the 3C population, as suggested by the smaller association between diabetes and dementia in this subsample. Third, we corrected for potential selection bias due to missing exposure and covariates data by the use of MI and there was no significant impact on the estimated association.

We must also discuss some limitations. First, even though the 3C study is a large population-based cohort study, participants who volunteered to participate had a higher educational level than the general population. Selective enrollment cannot completely be ruled out, with a possible higher participation rate for participants with less severe diabetes, and less diabetes-associated complications. Moreover, the possibility of selective attrition due to loss to follow-up may have underestimated the association between diabetes and dementia risk. Second, we must also acknowledge that diet is a major risk factor for diabetes and dementia risk and, hence, a potential confounding factor. For example, the Mediterranean diet is suggested to have a protective effect on type 2 diabetes [41], as well as cognitive decline and dementia [42]. Nevertheless, calculation of the E-value for our main results suggested that the observed association between baseline diabetes and incident dementia could be explained by residual confounding if the strength of association of an unmeasured confounder with both diabetes status and incident dementia was at least 2.96. We are unaware of such a strong association between dietary factors or other potential confounding factors and dementia risk. Third, we must emphasize the modeling assumptions of the illness-death model: transition intensities were assumed to be proportional, attrition was considered non-informative as death is assumed to be the only source of dependent censoring (whereas participants lost-to-follow-

up may have different risks of dementia or death), and mortality rate in demented subjects was assumed to depend only on age and covariates, and not on disease duration. Visit times were also assumed to be independent of the illness-death process, which is likely in cohort studies with repeated follow-up visits such as the 3C study.

In conclusion, we found that type 2 diabetes was associated with a 80% increased risk of all-cause dementia over 12 years in French community-dwelling older adults, even after accounting for the competing risk of death. These results add to the growing evidence of a causal link between diabetes and dementia. These findings highlight the potential impact of diabetes prevention, early diagnosis and treatment on reducing the dementia risk, with a potential of 2-3-year increase in dementia-free life expectancy for older adults. Future interventional trials aimed at preventing diabetes should evaluate its effect on dementia and mortality to confirm the present results.

## **ACKNOWLEDGEMENTS (INCLUDING SOURCES OF SUPPORT)**

The authors acknowledge the contribution of the 3C study participants.

**Funding and support:** The 3C Study is conducted under a partnership agreement among the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University of Bordeaux, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la Longévité, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research–INSERM Programme Cohortes et collections de données biologiques, the Fondation Plan Alzheimer (FCS 2009-2012), and the Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie, Agence Nationale de la Recherche ANR PNR 2006 (ANR/DEDD/PNRA/PROJ/200206-01-01) and Longvie 2007 (LVIE-003-01). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

## **CONFLICT OF INTEREST/DISCLOSURE STATEMENT**

EF, CD, CH, CB and SA declare that they have no conflict of interest. GC reports grants from GE Healthcare, grants from AVID, non-financial support from FUJIREBIO, outside the submitted work.

## REFERENCES

- [1] Cheng D, Noble J, Tang MX, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA (2011) Type 2 Diabetes and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31, 424–430.
- [2] Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N, Beiser A, Borenstein AR, Crane PK, Haan M, Hassing LB, Hayden KM, Kiyohara Y, Larson EB, Li CY, Ninomiya T, Ohara T, Peters R, Russ TC, Seshadri S, Strand BH, Walker R, Xu W, Huxley RR (2016) Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care* 39, 300–307.
- [3] Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, Cauley JA, Rosano C, Launer LJ, Strotmeyer ES, Harris TB (2012) Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 69, 1170–1175.
- [4] Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, Elbaz A, Brunner EJ, Kivimäki M, Singh-Manoux A (2014) Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2, 228–235.
- [5] Hsu C-C, Wahlqvist ML, Lee M-S, Tsai H-N (2011) Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis* 24, 485–493.
- [6] Cheng C, Lin C-H, Tsai Y-W, Tsai C-J, Chou P-H, Lan T-H (2014) Type 2 Diabetes and Antidiabetic Medications in Relation to Dementia Diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69, 1299–1305.
- [7] Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G (2017) Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD003804.



- [8] Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M (2015) Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373, 1720–1732.
- [9] Mayeda ER, Haan MN, Kanaya AM, Yaffe K, Neuhaus J (2013) Type 2 Diabetes and 10-Year Risk of Dementia and Cognitive Impairment Among Older Mexican Americans. *Diabetes Care* 36, 2600–2606.
- [10] Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, Whitmer RA (2013) Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1, 183–190.
- [11] Shih I-F, Paul K, Haan M, Yu Y, Ritz B (2018) Physical activity modifies the influence of apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele and type 2 diabetes on dementia and cognitive impairment among older Mexican Americans. *Alzheimers Dement* 14, 1-9.
- [12] Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, Fenger-Grøn M, Davydow D, Waldorff FB, Vestergaard M (2015) Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry* 72, 612–619.
- [13] Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, Gill SS, Booth GL (2015) Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 38, 1868–1875.
- [14] Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ (2002) Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 51, 1256–1262.
- [15] Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, Launer LJ (2008) Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE  $\epsilon$ 4: The Cardiovascular Health Study Cognition study. *Arch Neurol* 65, 89–93.

- [16] Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L (1999) The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 282, 40–46.
- [17] Dore GA, Elias MF, Robbins MA, Elias PK, Nagy Z (2009) Presence of the APOE epsilon4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine-Syracuse Study. *Diabetologia* 52, 2551–2560.
- [18] 3C Study Group (2003) Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 22, 316–325.
- [19] American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- [20] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939–944.
- [21] Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43, 250-260.
- [22] Alperovitch A, Bertrand M, Jouglu E, Vidal JS, Ducimetière P, Helmer C, Ritchie K, Pavillon G, Tzourio C (2009) Do we really know the cause of death of the very old? Comparison between official mortality statistics and cohort study classification. *Eur J Epidemiol* 24, 669–675.
- [23] Helmer C, Stengel B, Metzger M, Froissart M, Massy ZA, Tzourio C, Berr C, Dartigues JF (2011) Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology* 77, 2043–2051.

- [24] Dufouil C, Richard F, Fiévet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, Amouyel P, Alperovitch A (2005) APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology* 64, 1531–1538.
- [25] Leffondré K, Touraine C, Helmer C, Joly P (2013) Interval-censored time-to-event and competing risk with death: is the illness-death model more accurate than the Cox model? *Int J Epidemiol* 42, 1177–1186.
- [26] VanderWeele TJ, Ding P (2017) Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med* 167, 268–274.
- [27] World Health Organization, International Diabetes Federation (2006) Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization.
- [28] van Buuren S (2007) Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res* 16, 219–242.
- [29] Touraine C, Gerds TA, Joly P (2017) SmoothHazard: An R Package for Fitting Regression Models to Interval-Censored Observations of Illness-Death Models. *J Stat Softw* 79, 1–22.
- [30] Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y (2011) Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama Study. *Neurology* 77, 1126–1134.
- [31] Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJG, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB (2010) Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 75, 1982–1987.
- [32] Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K (2015) Diabetes and Cognition. *Clin Geriatr Med* 31, 101–115, ix.

- [33] Li W, Risacher SL, Huang E, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2016) Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort. *Neurology* 87, 595-600.
- [34] Schneider ALC, Selvin E, Sharrett AR, Griswold M, Coresh J, Jack CR Jr, Knopman D, Mosley T, Gottesman RF (2017) Diabetes, Prediabetes, and Brain Volumes and Subclinical Cerebrovascular Disease on MRI: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Diabetes Care* 40, 1514–1521.
- [35] Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, Elbaz A, Tzourio C, Ménard J, Dartigues JF, Joly P (2013) 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol* 28, 493–502.
- [36] Bancks MP, Ning H, Allen NB, Bertoni AG, Carnethon MR, Correa A, Echouffo-Tcheugui JB, Lange LA, Lloyd-Jones DM, Wilkins JT (2019) Long-term Absolute Risk for Cardiovascular Disease Stratified by Fasting Glucose Level. *Diabetes Care* 42, 457-465.
- [37] Rasmussen KL, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R (2018) Absolute 10-year risk of dementia by age, sex and APOE genotype: a population-based cohort study. *CMAJ* 190, E1033-E1041.
- [38] Wolters FJ, Tinga LM, Dhana K, Koudstaal PJ, Hofman A, Bos D, Franco OH, Ikram MA (2019) Life Expectancy With and Without Dementia: A Population-Based Study of Dementia Burden and Preventive Potential. *Am J Epidemiol* 188, 372-381.
- [39] Demakakos P, Muniz-Terrera G, Nouwen A (2017) Type 2 diabetes, depressive symptoms and trajectories of cognitive decline in a national sample of community-dwellers: A prospective cohort study. *PloS One* 12, e0175827.
- [40] Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S, Lovato LC, Lovato J, Margolis KL, O'Connor P, Lipkin EW,

Hirsch J, Coker L, Maldjian J, Sunshine JL, Truwit C, Davatzikos C, Bryan RN; ACCORD MIND investigators (2011) Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 10, 969–977.

[41] Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee C-H, Estruch R, Clish CB, Ros E (2016) Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr* 146, 920S–927S.

[42] Féart C, Samieri C, Allès B, Barberger-Gateau P (2013) Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. *Proc Nutr Soc* 72, 140–152.

## TABLES

**Table 1.** Comparison of baseline characteristics<sup>a</sup> according to baseline diabetes – 3C Study, France, 1999-2012 (n = 8,328).

	Baseline diabetes		P <sup>b</sup>
	No (n=7,519)	Yes (n=809)	
<b>Age (years)</b>	73.2 (69.6-77.5)	73.5 (69.9-77.7)	0.23
<b>Female gender</b>	61.9	45.2	<0.0001
<b>Education</b>			0.0007
No or primary school	32.0	38.1	
Secondary school	30.0	30.7	
High school	13.6	10.6	
University	24.4	20.6	
<b>Professional status</b>			0.14
Low	27.1	30.2	
Intermediate	31.3	31.0	
High	41.6	38.8	
<b>Smoking status</b>			<0.0001
Never smoker	62.0	50.3	
Former smoker	32.5	43.9	
Current smoker	5.5	5.8	
<b>Alcohol consumption</b>			0.13
Current drinker	80.2	77.3	
Never drinker	16.9	19.6	
Former drinker	2.8	3.1	
<b>Mini-Mental State Examination score</b>	28.0 (26.0-29.0)	27.0 (26.0-29.0)	<0.0001
<b>Hypertension</b>	76.0	90.8	<0.0001
<b>Hypercholesterolemia</b>	40.9	53.9	<0.0001
<b>History of cardiovascular disease</b>	8.3	17.9	<0.0001
<b>History of stroke</b>	3.9	5.6	0.02
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>			<0.0001
<20	6.2	1.6	
20-24.9	43.2	26.3	
25-29.9	38.7	46.0	
≥30	11.8	26.1	
<b>Depressive symptomatology</b>	13.3	17.5	0.001
<b>Impaired renal function</b>	18.7	19.4	0.60
<b>Fasting blood glucose (mmol/L)</b>	4.9 (4.6-5.2)	7.1 (5.7-8.4)	<0.0001
<b>APOE ε4 carrier</b>	20.2	19.0	0.46

<sup>a</sup> Values are median (interquartile range) for continuous variables or percentage for qualitative variables.

<sup>b</sup> Wilcoxon test for continuous variables and chi-2 test for qualitative variables.

Missing data: Mini-Mental State Examination, 37; fasting blood glucose, 26; depressive symptomatology, 97; impaired renal function, 27; APOE genotype, 61; history of stroke: 84; professional status: 23.

**Table 2.** Association between baseline diabetes and incident all-cause dementia and death over a 12-year follow-up period – 3C Study, France, 1999-2012 (n = 8,328 participants, with 836 dementia cases and 2,337 deaths).

		Illness-death model		Cox model <sup>a</sup>	
		HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Model 1 <sup>b</sup>					
Dementia		1.83 (1.51-2.23)	<0.0001	1.87 (1.54-2.28)	<0.0001
Mortality without dementia		1.57 (1.32-1.86)	<0.0001	/	/
Mortality with dementia		1.18 (0.91-1.54)	0.20	/	/
Model 2 <sup>c</sup>					
Dementia		1.79 (1.46-2.19)	<0.0001	1.84 (1.50-2.24)	<0.0001
Mortality without dementia		1.45 (1.22-1.73)	<0.0001	/	/
Mortality with dementia		1.15 (0.88-1.50)	0.31	/	/

<sup>a</sup> Cox model: 7,702 participants with at least one follow-up visit, with 836 dementia cases.

<sup>b</sup> Adjusted for age (as time scale), gender and education.

<sup>c</sup> Adjusted for age (as time scale), gender, education, smoking status, alcohol consumption, body mass index, hypertension and hypercholesterolemia.

Abbreviations: HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.



**Table 3.** Twelve-year absolute risk in percent (and 95% confidence interval) of all-cause dementia after controlling for competing risk of death and according to age, gender, education, and diabetes\*.

		<b>No or primary school</b>	<b>University</b>
<b>Women</b>			
65 years	No diabetes	6.4 (5.5-7.4)	4.3 (3.6-5.1)
	Diabetes	11.1 (8.7-13.6)	7.6 (5.6-9.8)
70 years	No diabetes	12.8 (11.2-14.3)	8.7 (7.6-10.2)
	Diabetes	20.8 (16.9-24.7)	14.5 (11.2-18.1)
<b>Men</b>			
65 years	No diabetes	6.6 (5.6-7.6)	4.5 (3.8-5.3)
	Diabetes	11.6 (9.2-14.3)	8.0 (5.9-10.4)
70 years	No diabetes	13.6 (11.9-15.1)	9.3 (8.1-10.8)
	Diabetes	22.8 (18.6-27.3)	16.0 (12.5-19.9)

\* Table should be read as follow: a 65-year old woman with university level of education (upper left cells) has a 12-year absolute risk of all-cause dementia of 4.3% (95% confidence interval, 3.6%-5.1%) if without diabetes, and of 7.6% (95% confidence interval, 5.6%-9.8%) if with diabetes.

**Table 4.** Life expectancy without and with dementia (and 95% confidence interval) in years, according to age, gender, education, and diabetes\*.

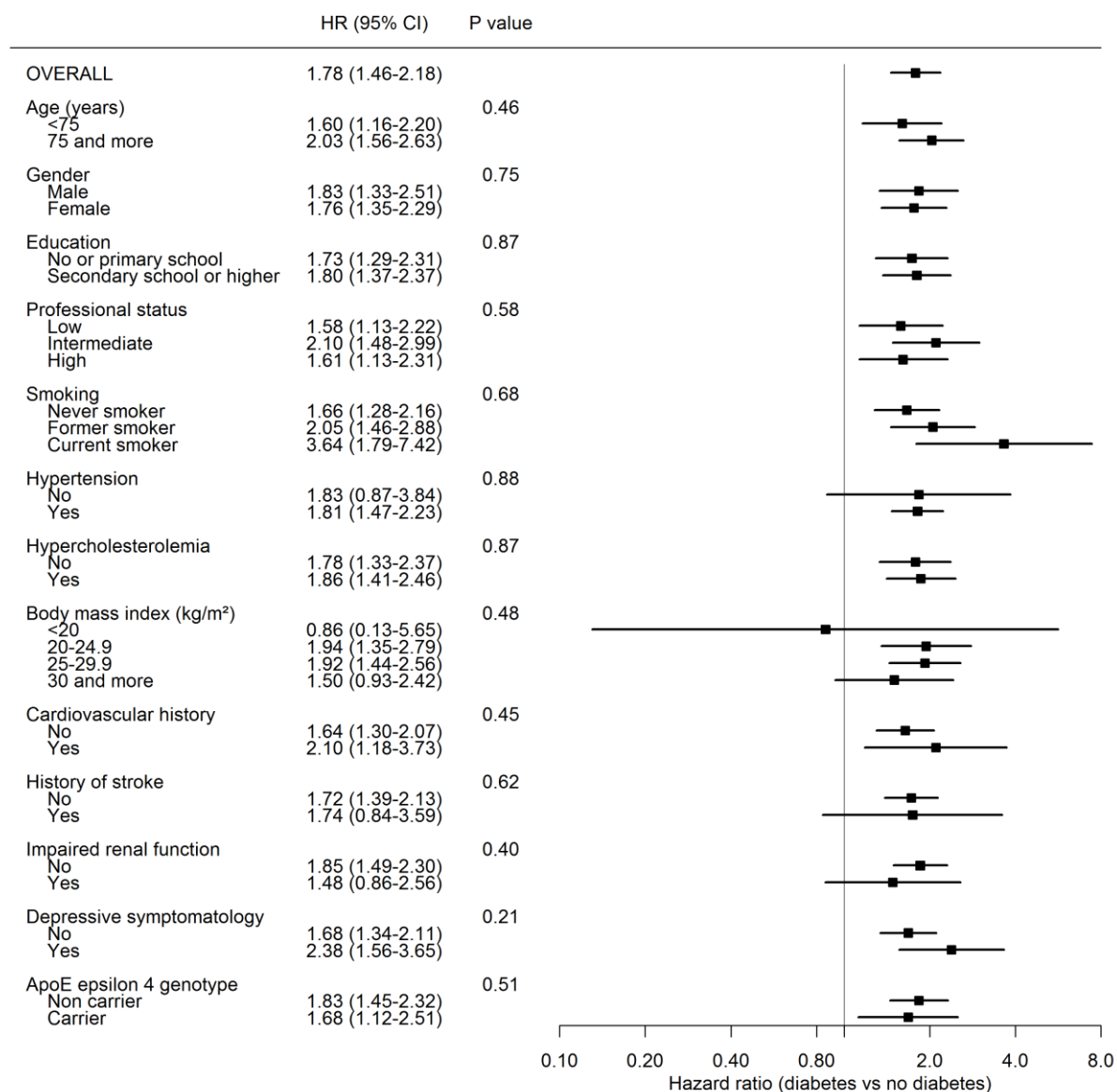
		No or primary school		University	
		Dementia-free LE	LE with dementia	Dementia-free LE	LE with dementia
		Year (95% CI)	Year (95% CI)	Year (95% CI)	Year (95% CI)
<b>Women</b>					
65 years	No diabetes	22.6 (22.1-23.1)	3.3 (2.9-3.7)	24.2 (23.5-24.9)	2.3 (2.0-2.8)
	Diabetes	18.9 (18.0-19.7)	3.8 (3.1-4.6)	20.5 (19.4-21.3)	2.7 (2.0-3.4)
70 years	No diabetes	18.1 (17.6-18.6)	3.2 (2.8-3.6)	19.6 (19.0-20.3)	2.3 (2.0-2.7)
	Diabetes	14.7 (13.8-15.3)	3.6 (3.0-4.4)	16.1 (15.1-16.9)	2.6 (1.9-3.3)
<b>Men</b>					
65 years	No diabetes	19.9 (19.5-20.4)	2.0 (1.8-2.3)	20.8 (20.3-21.4)	1.3 (1.1-1.6)
	Diabetes	16.6 (15.8-17.2)	2.3 (1.9-2.8)	17.5 (16.7-18.2)	1.5 (1.2-2.0)
70 years	No diabetes	15.6 (15.2-16.1)	1.9 (1.7-2.2)	16.5 (16.0-17.1)	1.3 (1.1-1.5)
	Diabetes	12.6 (11.8-13.1)	2.1 (1.8-2.6)	13.4 (12.7-14.1)	1.4 (1.1-1.9)

\* Table should be read as follow: a 65-year old woman with no education or primary school education and without diabetes (upper left cells) is expected to live free of dementia for an average of 22.6 years (95% confidence interval, 22.1-23.1), and with dementia for an average of 3.3 years (2.9-3.7).

Abbreviations: LE, life expectancy ; 95% CI, 95% confidence interval.

## FIGURE LEGENDS/FIGURES

**Fig. 1** Adjusted association<sup>a</sup> between diabetes and incident dementia over a 12-year follow-up period, for strata of characteristics considered (illness-death model with delayed entry on age) – 3C Study, France, 1999-2012 (n = 8,328)



<sup>a</sup> All models were adjusted for age (as time scale), gender, education, smoking status, alcohol consumption, body mass index, hypertension and hypercholesterolemia, except when the model was stratified on the considered variable.

HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

**Supplementary Table 1** Comparison of baseline characteristics of 3C study participants without dementia at baseline, according to selection in the analytic sample – 3C Study, France, 1999-2012 (N=9,078)

Characteristics <sup>a</sup>	Selection in the analytic sample		P <sup>b</sup>
	No (n=750)	Yes (n=8,328)	
<b>Age (years)</b>	76.2 (71.4-80.4)	73.3 (69.6-77.5)	<0.0001
<b>Female gender</b>	67.1	60.3	0.0003
<b>Education</b>			0.02
<i>Missing data, n</i>	6	0	
No or primary school	36.4	32.6	
Secondary school	32.0	30.1	
High school	11.6	13.3	
University	20.0	24.0	
<b>Professional status</b>			<0.0001
<i>Missing data, n</i>	3	23	
Low	33.2	27.4	
Intermediate	37.2	31.2	
High	29.6	41.4	
<b>Smoking status</b>			0.002
<i>Missing data, n</i>	4	0	
Never smoker	66.3	60.8	
Former smoker	27.2	33.6	
Current smoker	6.4	5.5	
<b>Alcohol consumption</b>			<0.0001
<i>Missing data, n</i>	20	0	
Never drinker	74.7	79.9	
Former drinker	23.6	17.2	
Current drinker	1.8	2.9	
<b>Mini-Mental State Examination score</b>	27.0 (26.0-29.0)	28.0 (26.0-29.0)	<0.0001
<i>Missing data, n</i>	14	37	
<b>Diabetes</b>	30.8	9.7	<0.0001
<i>Missing data, n</i>	581	0	

<b>Hypertension</b>	83.7	77.4	<0.0001
<i>Missing data, n</i>	14	0	
<b>Hypercholesterolemia</b>	71.6	42.2	<0.0001
<i>Missing data, n</i>	422	0	
<b>History of cardiovascular disease</b>	11.4	9.2	0.05
<i>Missing data, n</i>	7	0	
<b>History of stroke</b>	5.5	4.1	0.07
<i>Missing data, n</i>	24	84	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>			0.13
<i>Missing data, n</i>	84	0	
<20	7.8	5.8	
20-24.9	40.5	41.6	
25-29.9	37.4	39.4	
≥ 30	14.3	13.2	
<b>Depressive symptomatology</b>	16.1	13.7	0.07
<i>Missing data, n</i>	24	97	
<b>Impaired renal function</b>	20.0	18.7	0.64
<i>Missing data, n</i>	530	27	
<b>Fasting blood glucose (mmol/L)</b>	5.0 (4.6-5.8)	4.9 (4.6-5.3)	0.007
<i>Missing data, n</i>	553	14	
<b>APOE ε4 carrier</b>	24.9	20.1	0.08
<i>Missing data, n</i>	525	61	

<sup>a</sup> Values are median (interquartile range) for continuous variables or percentage for categorical variables, except when stated otherwise.

<sup>b</sup> Wilcoxon test for continuous variables and chi-2 test for categorical variables, without missing data.

**Supplementary Table 2** Adjusted association between baseline diabetes and incident all-cause dementia over a 12-year follow-up: sensitivity analyses (illness-death model with delayed entry on age) – 3C Study, France, 1999-2012

Sensitivity analyses	All-cause dementia		
	Dementia cases /Total	HR (95% CI) <sup>a</sup>	<i>P</i>
<b>Without self-reported history of diabetes</b>	836/8,326		<0.0001
No diabetes	729/7,640	1	
Diabetes	107/688	1.85 (1.50-2.29)	
<b>Diabetic status</b>	836/8,326		<0.0001
Normoglycemia	686/7,218	1	
Impaired fasting glucose	31/302	1.05 (0.71-1.54)	
Diabetes	119/808	1.79 (1.46-2.21)	
<b>Diabetic status</b>	836/8,326		<0.0001
No diabetes	717/7,519	0.82 (0.51-1.32)	
Diabetes and glycemia < 5.71 mmol/L	22/195	1	
Diabetes and glycemia = 5.71-7.01 mmol/L	35/194	1.84 (1.03-3.29)	
Diabetes and glycemia = 7.01-8.40 mmol/L	25/198	1.32 (0.72-2.44)	
Diabetes and glycemia > 8.40 mmol/L	34/196	1.76 (0.99-3.14)	
<b>Diabetic status</b>	836/8,326		<0.0001
No diabetes	717/7,519	1	
Diabetes untreated	33/275	1.51 (1.06-2.16)	
Diabetes treated	86/534	1.94 (1.54-2.45)	
<b>Excluding possible type 1 diabetes cases</b>	833/8,303		<0.0001
No diabetes	717/7,519	1	
Diabetes	116/784	1.78 (1.45-2.18)	
<b>Excluding incident dementia cases during first 4 years of follow-up</b>	590/8,082		<0.0001
No diabetes	510/7,312	1	
Diabetes	80/770	1.63 (1.28-2.09)	

<b>MI of baseline diabetes and covariates</b>	950/9,078		0.009
No diabetes	NA	1	
Diabetes	NA	1.72 (1.16-2.19)	
<b>Additional adjustment for physical activity<sup>b</sup></b>	505/5,906		
Without adjustment		1.44 (1.10-1.88)	0.007
With adjustment		1.43 (1.10-1.87)	0.008
<b>Association between physical activity and dementia<sup>c</sup></b>	505/5,906	0.85 (0.70-1.02)	0.09
<b>Additional adjustment for depressive symptomatology</b>	823/8,231		<0.0001
No diabetes	706/7,435	1	
Diabetes	117/796	1.80 (1.45-2.24)	

<sup>a</sup> All models were adjusted for age (as time scale), gender, education, smoking status, alcohol consumption, body mass index, hypertension and hypercholesterolemia, except when stated otherwise.

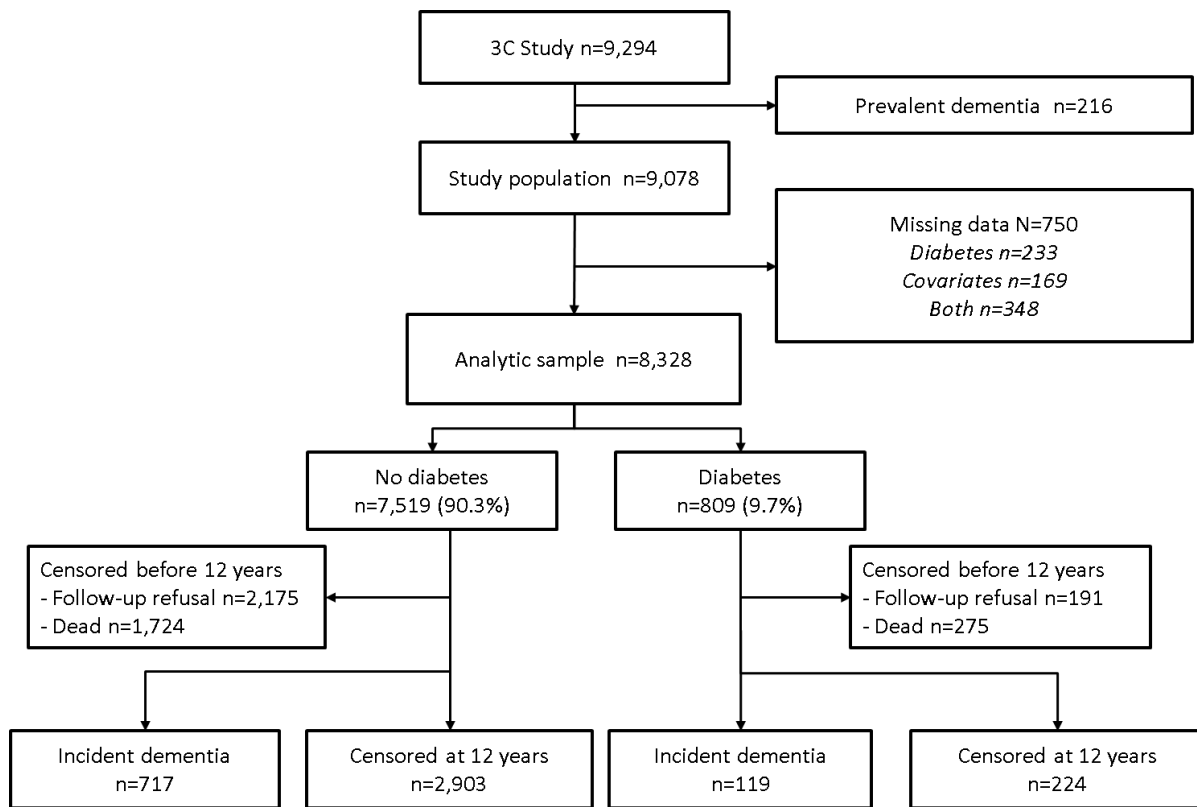
<sup>b</sup> Participants from Dijon and Montpellier with available data

<sup>c</sup> Model adjusted for age (as time scale), gender and education.

Abbreviations: HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; MI, multiple imputation.

**Supplementary Fig. 1** Flow-chart for initial selection of analytic sample, and study follow-up – 3C

Study, France, 1999-2012





# Supplementary Material

## Diabetes-Associated Dementia Risk and Competing Risk of Death in the Three-City Study

**Supplementary Table 1.** Comparison of baseline characteristics of 3C study participants without dementia at baseline, according to selection in the analytic sample – 3C Study, France, 1999-2012 (N=9,078)

Characteristics <sup>a</sup>	Selection in the analytic sample		<i>p</i> <sup>b</sup>
	No (n=750)	Yes (n=8,328)	
<b>Age (y)</b>	76.2 (71.4-80.4)	73.3 (69.6-77.5)	<0.0001
<b>Female gender</b>	67.1	60.3	0.0003
<b>Education</b>			0.02
<i>Missing data, n</i>	6	0	
No or primary school	36.4	32.6	
Secondary school	32.0	30.1	
High school	11.6	13.3	
University	20.0	24.0	
<b>Professional status</b>			<0.0001
<i>Missing data, n</i>	3	23	
Low	33.2	27.4	
Intermediate	37.2	31.2	
High	29.6	41.4	
<b>Smoking status</b>			0.002
<i>Missing data, n</i>	4	0	
Never smoker	66.3	60.8	
Former smoker	27.2	33.6	
Current smoker	6.4	5.5	
<b>Alcohol consumption</b>			<0.0001
<i>Missing data, n</i>	20	0	
Never drinker	74.7	79.9	
Former drinker	23.6	17.2	
Current drinker	1.8	2.9	
<b>Mini-Mental State Examination score</b>	27.0 (26.0-29.0)	28.0 (26.0-29.0)	<0.0001
<i>Missing data, n</i>	14	37	
<b>Diabetes</b>	30.8	9.7	<0.0001
<i>Missing data, n</i>	581	0	
<b>Hypertension</b>	83.7	77.4	<0.0001
<i>Missing data, n</i>	14	0	
<b>Hypercholesterolemia</b>	71.6	42.2	<0.0001
<i>Missing data, n</i>	422	0	
<b>History of cardiovascular disease</b>	11.4	9.2	0.05
<i>Missing data, n</i>	7	0	
<b>History of stroke</b>	5.5	4.1	0.07
<i>Missing data, n</i>	24	84	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>			0.13
<i>Missing data, n</i>	84	0	
<20	7.8	5.8	

Characteristics <sup>a</sup>	Selection in the analytic sample		<i>p</i> <sup>b</sup>
	No (n=750)	Yes (n=8,328)	
20-24.9	40.5	41.6	
25-29.9	37.4	39.4	
≥ 30	14.3	13.2	
<b>Depressive symptomatology</b>	16.1	13.7	0.07
<i>Missing data, n</i>	24	97	
<b>Impaired renal function</b>	20.0	18.7	0.64
<i>Missing data, n</i>	530	27	
<b>Fasting blood glucose (mmol/L)</b>	5.0 (4.6-5.8)	4.9 (4.6-5.3)	0.007
<i>Missing data, n</i>	553	14	
<b>APOE ε4 carrier</b>	24.9	20.1	0.08
<i>Missing data, n</i>	525	61	

<sup>a</sup> Values are median (interquartile range) for continuous variables or percentage for categorical variables, except when stated otherwise.

<sup>b</sup> Wilcoxon test for continuous variables and  $\chi^2$  test for categorical variables, without missing data.

**Supplementary Table 2.** Adjusted association between baseline diabetes and incident all-cause dementia over a 12-year follow-up: sensitivity analyses (illness-death model with delayed entry on age) – 3C Study, France, 1999-2012

Sensitivity analyses	All-cause dementia		
	Dementia cases/Total	HR (95% CI) <sup>a</sup>	<i>p</i>
<b>Without self-reported history of diabetes</b>	836/8,326		<0.0001
No diabetes	729/7,640	1	
Diabetes	107/688	1.85 (1.50-2.29)	
<b>Diabetic status</b>	836/8,326		<0.0001
Normoglycemia	686/7,218	1	
Impaired fasting glucose	31/302	1.05 (0.71-1.54)	
Diabetes	119/808	1.79 (1.46-2.21)	
<b>Diabetic status</b>	836/8,326		<0.0001
No diabetes	717/7,519	0.82 (0.51-1.32)	
Diabetes and glycemia<5.71mmol/L	22/195	1	
Diabetes and glycemia=5.71-7.01 mmol/L	35/194	1.84 (1.03-3.29)	
Diabetes and glycemia=7.01-8.40 mmol/L	25/198	1.32 (0.72-2.44)	
Diabetes and glycemia>8.40mmol/L	34/196	1.76 (0.99-3.14)	
<b>Diabetic status</b>	836/8,326		<0.0001
No diabetes	717/7,519	1	
Diabetes untreated	33/275	1.51 (1.06-2.16)	
Diabetes treated	86/534	1.94 (1.54-2.45)	
<b>Excluding possible type 1 diabetes cases</b>	833/8,303		<0.0001
No diabetes	717/7,519	1	
Diabetes	116/784	1.78 (1.45-2.18)	
<b>Excluding incident dementia cases during first 4 years of follow-up</b>	590/8,082		<0.0001
No diabetes	510/7,312	1	
Diabetes	80/770	1.63 (1.28-2.09)	
<b>MI of baseline diabetes and covariates</b>	950/9,078		0.009
No diabetes	NA	1	
Diabetes	NA	1.72 (1.16-2.19)	
<b>Additional adjustment for physical activity<sup>b</sup></b>	505/5,906		
Without adjustment		1.44 (1.10-1.88)	0.007
With adjustment		1.43 (1.10-1.87)	0.008
<b>Association between physical activity and dementia<sup>c</sup></b>	505/5,906	0.85 (0.70-1.02)	0.09
<b>Additional adjustment for depressive symptomatology</b>	823/8,231		<0.0001
No diabetes	706/7,435	1	
Diabetes	117/796	1.80 (1.45-2.24)	

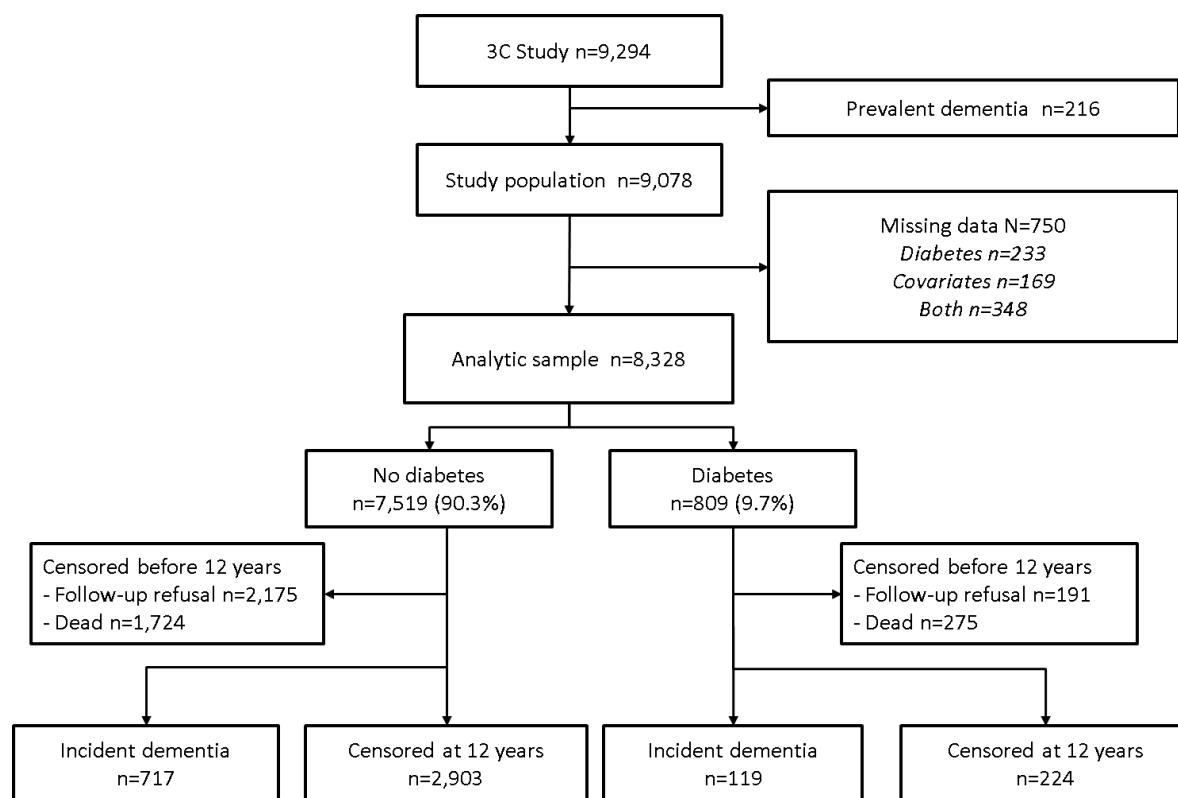
<sup>a</sup> All models were adjusted for age (as time scale), gender, education, smoking status, alcohol consumption, body mass index, hypertension and hypercholesterolemia, except when stated otherwise.

<sup>b</sup> Participants from Dijon and Montpellier with available data

<sup>c</sup> Model adjusted for age (as time scale), gender and education.

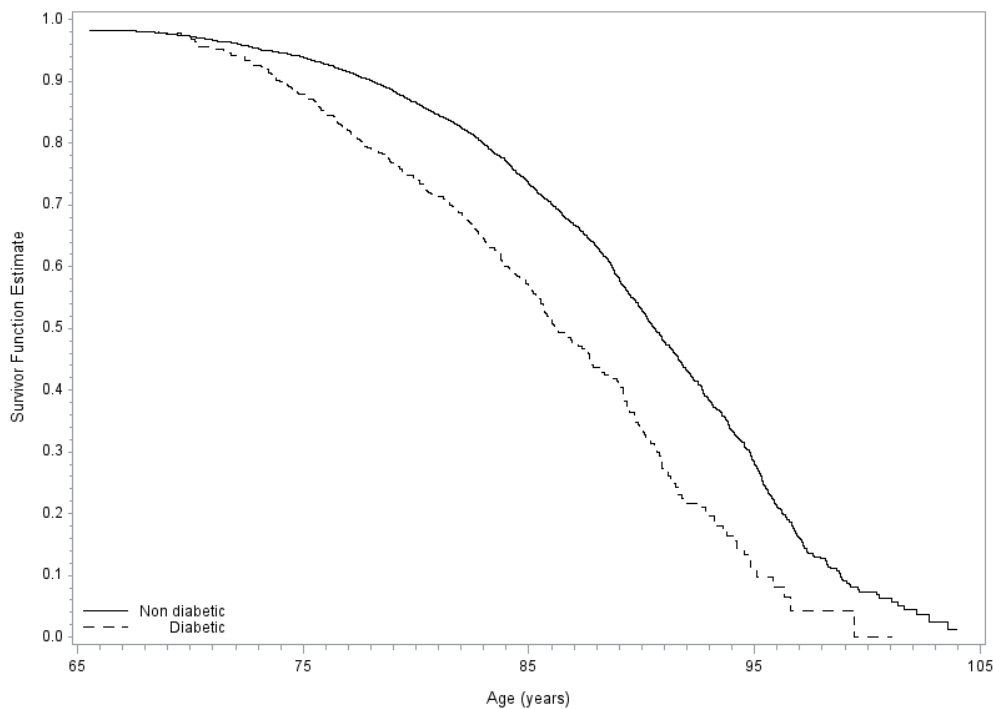
HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; MI, multiple imputation.

**Supplementary Figure 1.** Flow-chart for initial selection of analytic sample, and study follow-up – 3C Study, France, 1999-2012

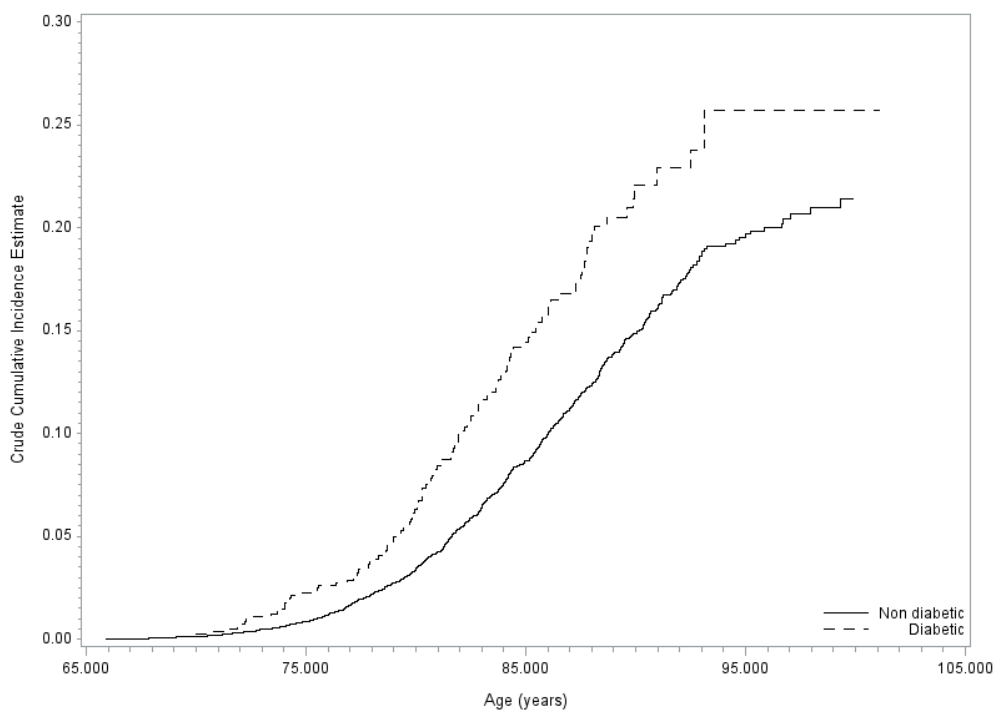


#### 4.1.4. Résultats complémentaires

La fonction de survie globale à 12 ans et l'incidence cumulée de la démence toute cause à 12 ans, prenant en compte le risque compétitif de décès, sont représentées sur les **Figures 9 et 10** respectivement, selon le statut diabétique à l'inclusion.



**Figure 9. Fonction de survie globale à 12 ans selon le statut diabétique à l'inclusion – Etude 3C.**



**Figure 10. Incidence cumulée de démence selon le statut diabétique, en prenant en compte le risque compétitif de décès – Etude 3C.**

## **4.2. Diabète, atrophie cérébrale, lésions cérébrovasculaires et risque de démence**

### **4.2.1. Introduction**

Le potentiel effet médiateur de l'atrophie cérébrale et des lésions cérébrovasculaires dans l'association entre diabète et performances cognitives a été suggéré par plusieurs études transversales (201,213,260). Qiu et al. ont mené une étude observationnelle chez 4 206 participants âgés de plus de 65 ans de la cohorte islandaise *Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study* (213), qui a mis en évidence un effet médiateur des marqueurs d'atrophie cérébrale (volume de la substance grise, volume de la substance blanche sans lésion, et volume cérébral total) et des lésions cérébrovasculaires (infarctus corticaux et sous-corticaux, microsaignements cérébraux, volume des lésions de la substance blanche) sur l'association entre le diabète et de moins bonnes performances de vitesse de traitement de l'information et de fonctions exécutives. Si ces résultats sont cohérents avec les mécanismes supposés de l'effet du diabète, aucune étude n'a évalué le rôle médiateur des lésions cérébrovasculaires et d'atrophie cérébrale dans l'association entre le diabète et la survenue d'un diagnostic clinique de démence. De plus, les lésions cérébrovasculaires semblent contribuer au déclin cognitif via une aggravation de l'atrophie cérébrale (261,262). Il est donc important de tenir compte de cette association dans l'estimation de la part d'effet médiée par chacune des lésions. L'objectif de ce travail est donc d'estimer la part de l'association entre le diabète de type 2 et le risque de survenue de démence, qui est médiée d'une part par les lésions cérébrovasculaires, et d'autre part par l'atrophie cérébrale, dans la population générale âgée française.

### **4.2.2. Méthodes**

#### **4.2.2.1. Echantillon d'analyse dans l'étude 3C**

Pour cette étude, nous avons sélectionné les participants de l'étude 3C (cf. 3.1.2.1 pour description de l'étude 3C), qui ne présentaient pas de démence à l'inclusion dans l'étude, avec un statut diabétique disponible, et pour lesquels les données des

variables d'ajustement étaient disponibles. Ces participants devaient également avoir bénéficié d'une imagerie cérébrale par IRM avec données d'intérêt disponibles. Nous avons pu utiliser les données de suivi jusqu'à 12 ans.

#### **4.2.2.2. Diabète**

Les participants étaient classés comme diabétiques à l'inclusion s'ils présentaient au moins l'un des critères suivants :

- Glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL) ;
- Glycémie aléatoire  $\geq 11,1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) ;
- Prise d'un médicament antidiabétique (classification *Anatomical Therapeutic Chemical* : code A10A « Insulines et analogues », et code A10B « Médicament réduisant la glycémie, autres que les insulines ») ;
- Antécédent déclaré de diabète.

#### **4.2.2.3. Données d'imagerie cérébrale**

Pour cette étude, nous nous sommes intéressés aux marqueurs IRM suivants, qui étaient disponibles dans les deux centres d'étude :

- Sévérité de l'atrophie cérébrale : volume total du parenchyme cérébral (somme des volumes de substance grise et de substance blanche) rapporté au volume intracrânien total (somme des volumes de la substance blanche, de la substance grise et du LCR) ;
- Lésions cérébrovasculaires : volume total des HSB rapporté au volume intracrânien total, puis normalisé avec une transformation logarithmique.

Ces deux variables ont ensuite été standardisées dans chaque centre, afin de pouvoir analyser conjointement les données qui avaient été acquises et calculées selon des modalités différentes (cf. **Annexe 6** pour description des données d'imagerie en échelle naturelle selon le centre d'étude).

#### **4.2.2.4. Facteurs de confusion potentiels**

Les caractéristiques sociodémographiques recueillies à l'inclusion incluaient l'âge, le sexe et le niveau d'éducation (aucune étude ou niveau primaire, niveau secondaire, niveau baccalauréat ou équivalent, ou études supérieures). Les habitudes de vie

incluaient le tabagisme (jamais fumeur, ancien fumeur et fumeur actif) et la consommation d'alcool (jamais consommateur, ancien consommateur et consommateur actif). La symptomatologie dépressive était mesurée avec l'échelle *Center for Epidemiological Studies-Depression scale*, en utilisant des seuils de score  $\geq 17$  chez l'homme et  $\geq 23$  chez la femme comme indicateurs de symptomatologie dépressive cliniquement significative. L'hypertension artérielle était définie par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg, une pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mmHg, la prise d'un traitement médicamenteux antihypertenseur, ou un antécédent déclaré d'hypertension artérielle. L'hypercholestérolémie était définie par un cholestérol total  $\geq 7,25$  mmol/L (mesure centralisée et standardisée, réf 18 article), la prise d'un traitement médicamenteux hypolipémiant ou un antécédent déclaré. L'IMC était catégorisé en  $< 20$  kg/m<sup>2</sup> (insuffisance pondérale), 20 à 24,9 kg/m<sup>2</sup> (poids normal), 25 à 29,9 kg/m<sup>2</sup> (surpoids) et  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obésité). Les antécédents déclarés de maladie cardiovasculaire (ischémie myocardique, coronaropathie ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et d'AVC étaient recueillis. Le polymorphisme de l'APOE a été génotypé de façon centralisée (246), et les participants étaient catégorisés selon la présence d'au moins un allèle  $\epsilon 4$  de l'APOE ou l'absence d'allèle  $\epsilon 4$ .

#### **4.2.2.5. Analyses statistiques**

Les caractéristiques à l'inclusion ont été comparées entre les participants inclus et non inclus dans l'analyse et selon le statut diabétique à l'inclusion. Les variables quantitatives ont été comparées avec le test de Student ou le test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Les variables qualitatives ont été comparées avec le test du chi-deux ou le test exact de Fisher.

L'association entre diabète et les marqueurs IRM après transformation (volume des HSB et volume du parenchyme cérébral) a été estimée avec un modèle de régression linéaire ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'IMC, la consommation de tabac et d'alcool, le génotype de l'APOE et le centre d'étude.

Un modèle à risques proportionnels de Cox, avec entrée retardée sur l'âge d'inclusion, a été utilisé pour estimer l'association entre le diabète et le risque de démence toute cause, et l'association entre les marqueurs d'imagerie cérébrale et le risque de démence toute cause. Nous avons utilisé un modèle de Cox plutôt qu'un

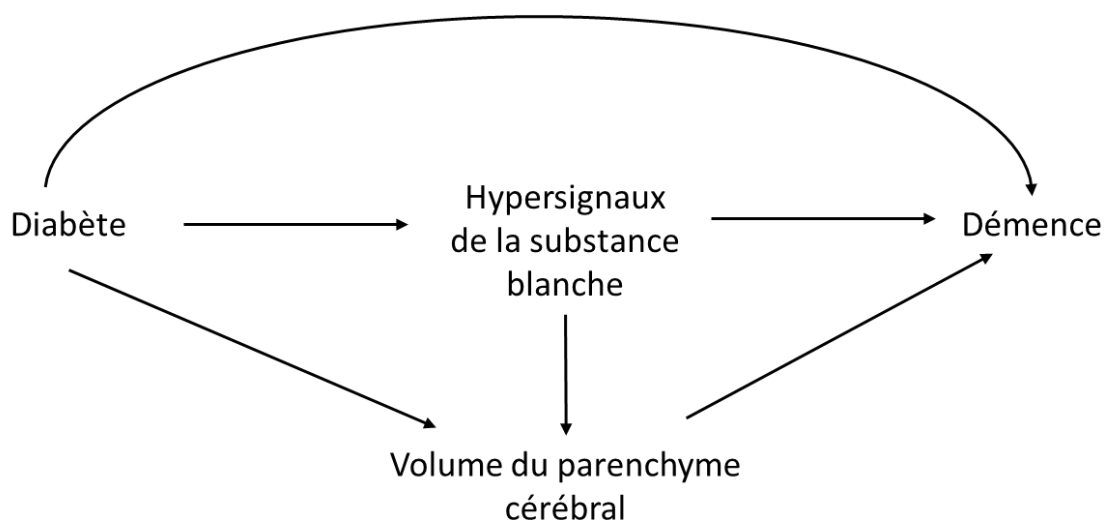


modèle multi-état « illness-death » afin de pouvoir utiliser les stratégies de médiation disponibles et car la différence d'effet observée entre les deux types de modèle était faible dans la cohorte 3C (cf. résultats du travail présenté en 4.1). Les analyses ont été ajustées sur le sexe, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool et de tabac, l'IMC, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le génotype de l'APOE et le centre d'étude (Bordeaux et Dijon), afin de prendre en compte les modalités différentes d'imagerie cérébrale entre les centres. Un ajustement complémentaire sur la symptomatologie dépressive a été réalisé pour l'analyse principale, devant son association significative avec le statut diabétique à l'inclusion. L'hypothèse de proportionnalité des risques, évaluée par représentation graphique et le test de la corrélation des résidus de Schoenfeld avec le temps, semblait respectée pour tous les modèles considérés.

### **Analyses de médiation**

L'exposition considérée est la présence d'un diabète à l'inclusion. Les médiateurs considérés sont les marqueurs d'atrophie cérébrale (volume du parenchyme cérébral) et de lésions cérébrovasculaires (volume des HSB). L'évènement d'intérêt est la survenue de démence toute cause au cours du suivi.

L'analyse de médiation est construite à partir du modèle conceptuel représenté en **Figure 11**, en faisant l'hypothèse d'une relation causale entre HSB et volume du parenchyme cérébral, comme suggéré par certaines études (261,262) :



**Figure 11. Représentation du modèle de médiation testé – Etude 3C.**

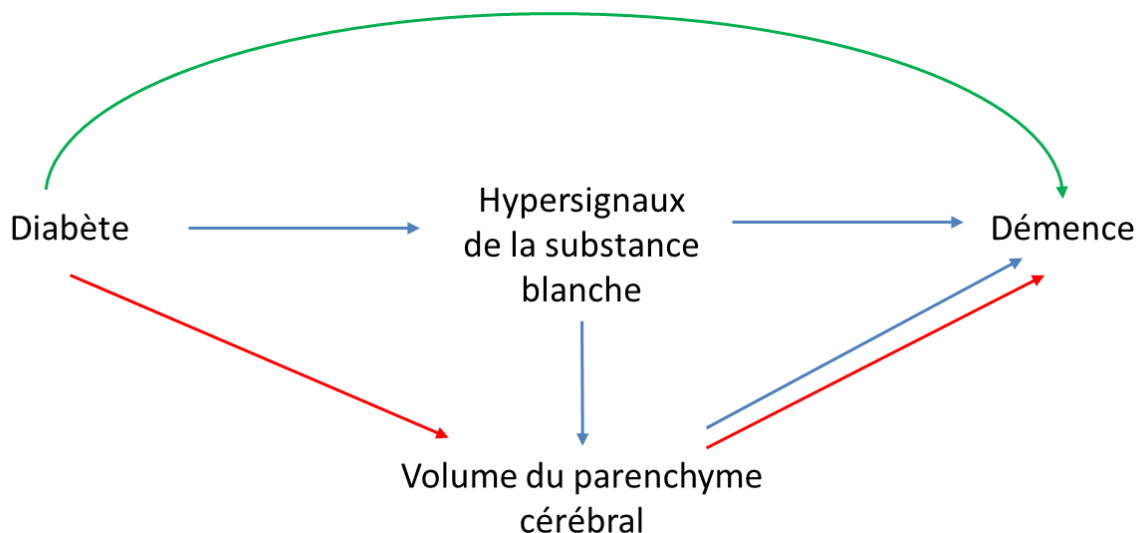
Nous avons utilisé la méthode paramétrique proposée par Huang et Yang (263), pour estimer la part d'effet médiée par chacun des médiateurs, tout en tenant compte de l'hypothèse d'une relation causale entre HSB et atrophie cérébrale. Sous

l'hypothèse d'absence de confusion résiduelle (pour les associations entre diabète et démence, diabète et marqueurs d'imagerie, et marqueurs d'imagerie et démence), la méthode permet l'estimation des effets « chemin-spécifiques » dans un contexte avec plusieurs médiateurs ordonnés.

Pour le modèle à l'étude, cela permet d'estimer (**Figure 12**) :

- l'effet direct du diabète sur le risque de démence, ne passant pas par les médiateurs (chemin vert) ;
- l'effet du diabète passant par le volume des HSB, qui comprend l'effet direct des HSB sur le risque de démence, et l'effet indirect des HSB sur le risque de démence via le volume du parenchyme cérébral (chemins bleus) ;
- l'effet du diabète passant par le volume du parenchyme cérébral (chemin rouge).

L'IC95% de chaque effet « chemin-spécifique » est ensuite calculé par tirages aléatoires répétés dans la loi de distribution des estimateurs des coefficients utilisés.

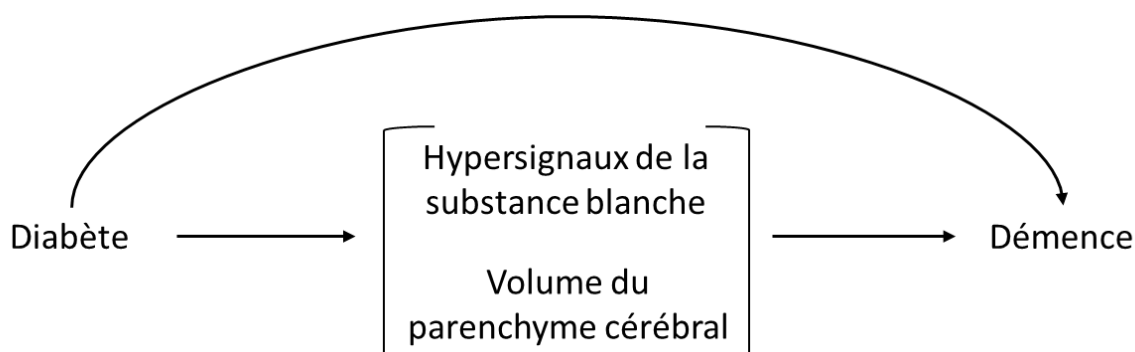


**Figure 12. Représentation des effets estimés – Etude 3C.**

Avec la méthode proposée par Huang et Yang (263), il est possible d'estimer l'effet direct du diabète sur le risque de démence (chemin vert), l'effet indirect du diabète sur le risque de démence via le volume du parenchyme cérébral (chemin rouge), et l'effet indirect du diabète sur le risque de démence via le volume des HSB, comprenant l'effet des HSB sur le volume du parenchyme cérébral (chemins bleus).

Nous avons mené plusieurs analyses de sensibilité pour évaluer la possibilité d'une confusion résiduelle. Dans un modèle de médiation avec plusieurs médiateurs, l'estimation de l'effet séparé de chaque médiateur sera biaisée en présence d'une cause commune aux médiateurs non mesurée U ou si les médiateurs considérés sont associés de façon causale (car aucun des médiateurs ne doit être un facteur de

confusion pour l'association entre les autres médiateurs et l'événement d'intérêt). L'estimation de l'effet joint des médiateurs (**Figure 13**) permet de contrôler ces potentiels biais de confusion. D'une part, si U n'agit sur le risque de démence qu'à travers les médiateurs, alors U n'est plus un facteur de confusion pour l'effet joint des médiateurs. D'autre part, l'estimation de l'effet joint des médiateurs permet de s'affranchir de la potentielle confusion causée par l'un dans la relation entre l'autre et la démence. Nous avons donc estimé l'effet joint des deux médiateurs avec la méthode *Inverse Odds Weighting* proposé par E. Tchetgen Tchetgen (264).



**Figure 13. Estimation de l'effet joint des médiateurs - Etude 3C.**

Pour cela, les étapes suivantes seront réalisées :

- 1) Régression logistique multivariable expliquant la cote de l'exposition (diabète) par les médiateurs (volume des HSB, volume du parenchyme cérébral) et les facteurs de confusion, pour estimation de la probabilité prédite de l'exposition pour chaque individu ;
- 2) Estimation de l'effet direct du diabète sur le risque de démence toute cause, par un modèle de Cox pondéré, ajusté sur les facteurs de confusion, sans les médiateurs, avec poids égal à :

$$\omega = \frac{1 - \text{probabilité prédite de diabète}}{\text{probabilité prédite de diabète}} \text{ pour les diabétiques, et}$$

$$\omega = 1 \text{ pour les non diabétiques.}$$

Ainsi, diabète et médiateurs sont indépendants dans la pseudo-population créée par la pondération, et l'effet du diabète estimé correspond à l'effet direct du diabète, ne passant pas par les médiateurs considérés.

- 3) Estimation de l'effet total du diabète sur le risque de démence toute cause par un modèle de Cox ajusté sur les facteurs de confusion, sans les médiateurs ;
- 4) Calcul de l'effet indirect du diabète en soustrayant l'effet direct (coefficient estimé) à l'effet total ;

- 5) Estimation des IC95% des effets total, direct et indirect par tirage aléatoire avec remise (bootstrap) avec 1 000 répliques ;
- 6) Calcul de la proportion d'effet médiée conjointement par les lésions

$$\text{cérébrales : } \textit{proportion médiée} = \frac{\hat{\beta}_{\text{effet indirect}}}{\hat{\beta}_{\text{effet total}}}$$

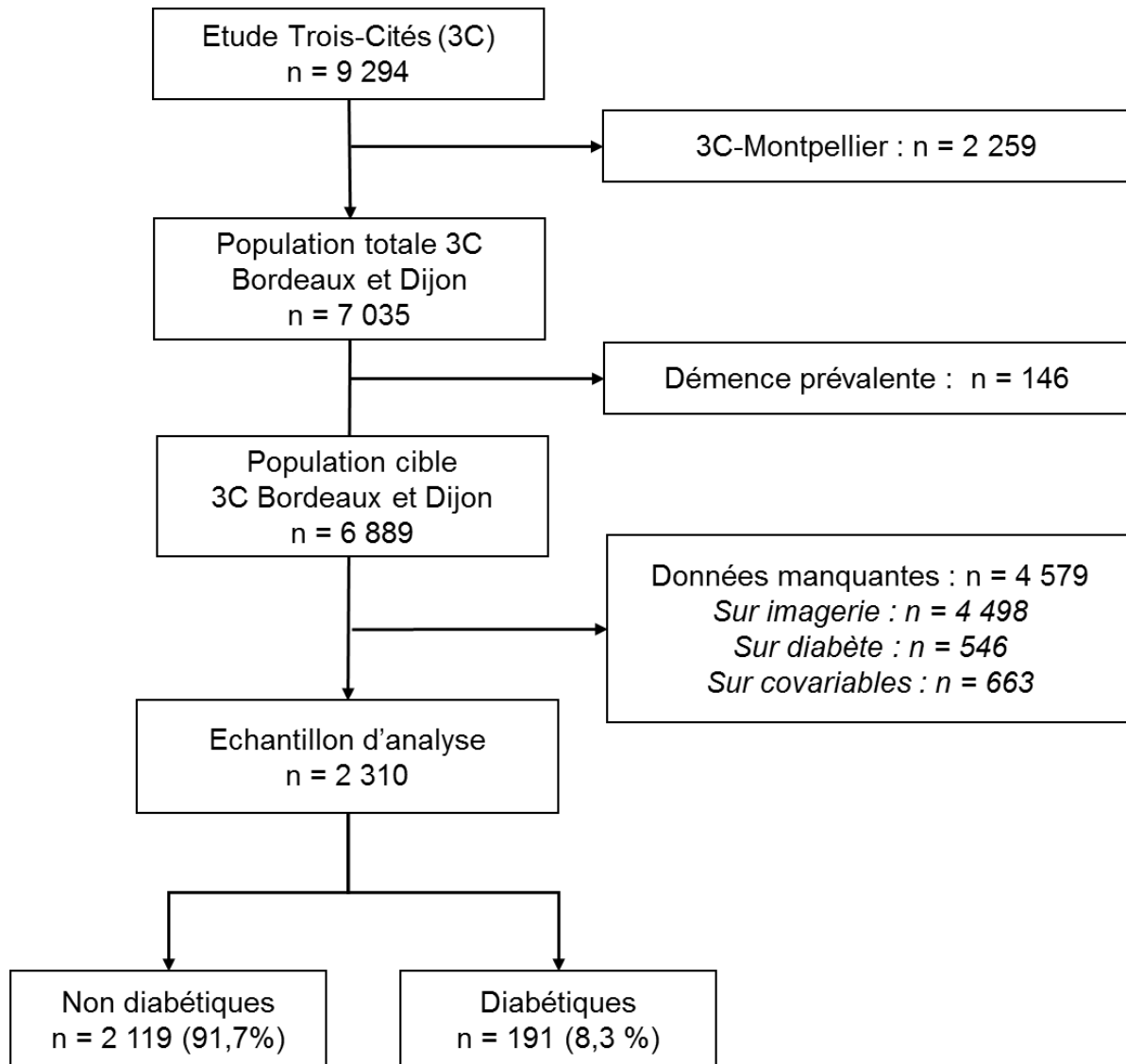
La proportion d'effet médiée conjointement a ensuite été comparée à la somme des effets « chemin-spécifiques » obtenus dans l'analyse principale. Tout écart entre les deux pourrait alors suggérer l'existence d'une confusion résiduelle entre les deux médiateurs dans l'analyse principale.

Par ailleurs, nous avons calculé la E-value pour l'association du diabète avec la démence, et pour l'association de chacun des marqueurs d'imagerie avec la démence, pour évaluer la robustesse de l'analyse de médiation à l'existence d'une confusion résiduelle (265). La E-value correspond à la force d'association minimale du facteur de confusion non mesuré avec l'exposition d'intérêt (diabète et marqueurs d'imagerie) d'une part, et avec l'événement d'intérêt (survenue de démence) d'autre part, qui est nécessaire pour expliquer totalement l'association observée entre exposition et événement, en tenant compte des variables d'ajustement mesurées.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS v9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). L'analyse de médiation proposée par Huang et Yang a été réalisée avec le logiciel R v3.6.0 (266), d'après le code statistique fourni par les auteurs dans leur publication (263). L'analyse de médiation avec la méthode *Inverse Odds Weighting* a été réalisée avec le logiciel SAS, d'après le tutoriel écrit par Nguyen et al. (267).

### 4.2.3. Résultats

Parmi les 9 294 participants inclus dans l'étude 3C, 2 310 participants ont été inclus dans cette analyse (diagramme de flux en **Figure 14**).



**Figure 14. Diagramme de flux de sélection de l'échantillon d'étude – Etude 3C.**

Par rapport aux participants non inclus, les participants inclus dans l'analyse étaient plus fréquemment de sexe féminin et présentaient plus fréquemment un haut niveau d'éducation. Les participants inclus avaient également un profil de santé plus favorable : ils présentaient moins fréquemment une obésité, une HTA, un diabète, ou des antécédents cardiovasculaires (**Tableau 4**). L'association ajustée entre diabète et démence était plus faible chez les participants inclus dans l'analyse par rapport aux participants non inclus (HR = 1,63 et IC95% = 1,03-2,59 vs HR = 2,10 et IC95% = 1,53-2,89).

Dans l'échantillon d'étude, les participants diabétiques (n=191, 8,3%) étaient plus fréquemment de sexe masculin, et plus fréquemment anciens fumeurs, que les participants non diabétiques (**Tableau 5**). Les participants diabétiques présentaient plus fréquemment une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, un surpoids ou une obésité, un antécédent cardiovasculaire ou une symptomatologie dépressive. Par rapport aux participants non diabétiques, les participants diabétiques présentaient un volume d'HSB significativement plus élevé ( $\beta$  variable transformée = 0,175 ; IC95% = 0,026 ; 0,324 ;  $P = 0.02$ ) et un volume du parenchyme cérébral significativement plus faible ( $\beta$  variable transformée = -0,333 ; IC95% = -0,461 ; -0,204 ;  $P < 0.0001$ ). La durée médiane de diabète à l'inclusion était de 10,3 ans (étendue interquartile : 2,4-17,4 ans).

**Tableau 4. Comparaison des caractéristiques selon l'inclusion ou non dans l'échantillon d'analyse pour les participants âgés de 65 à 80 ans – Etude 3C.**

	Non inclus (n=3 599)	Inclus (n=2 310)	P *
Âge (années)	73,3 (69,9-76,6)	72,1 (68,9-75,8)	<0,0001
Sexe féminin	62,6	59,8	0,03
Niveau d'éducation			<0,0001
Aucune étude ou niveau primaire	36,8	30,6	
Niveau secondaire	31,0	30,7	
Niveau baccalauréat ou équivalent	11,5	11,8	
Etudes supérieures	20,7	26,8	
<i>Donnée manquante, n</i>	2	0	
Statut tabagique			0,59
N'a jamais fumé	62,1	61,3	
Ex-fumeur	32,2	33,3	
Fume actuellement	5,7	5,3	
<i>Donnée manquante, n</i>	2	0	
Consommation d'alcool			0,003
Buveur	77,0	80,6	
Non buveur	20,3	17,2	
Ex-buveur	2,8	2,1	
<i>Donnée manquante, n</i>	10	0	
Score au MMSE	28,0 (26,0-29,0)	28,0 (27,0-29,0)	<0,0001
<i>Donnée manquante, n</i>	22	5	
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )			<0,0001
<20	5,3	5,2	
20-24.9	37,8	41,3	
25-29.9	39,9	41,0	
≥30	17,0	12,5	
<i>Donnée manquante, n</i>	32	0	
Antécédent cardiovasculaire personnel	10,8	6,9	<0,0001
<i>Donnée manquante, n</i>	3	0	
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	4,0	4,0	0,94
<i>Donnée manquante, n</i>	44	27	
Diabète	11,8	8,3	<0,0001
<i>Donnée manquante, n</i>	415	0	
Hypertension artérielle	79,8	76,4	0,002
<i>Donnée manquante, n</i>	8	0	
Hypercholestérolémie	48,5	44,0	0,0009
<i>Donnée manquante, n</i>	281	0	
Symptomatologie dépressive	12,4	11,1	0,12
<i>Donnée manquante, n</i>	45	30	
Glycémie (mmol/L)	5,0 (4,7-5,5)	4,9 (4,6-5,3)	<0,0001
<i>Donnée manquante, n</i>	409	1	
APOE ε4 (au moins 1 allèle)	20,6	21,9	0,23
<i>Donnée manquante, n</i>	408	0	

Les données sont décrites en termes de fréquence ou médiane et étendue interquartile.

\* P-value du test de Wilcoxon pour variables quantitatives ou du test de chi-deux pour variables qualitatives.

Abréviations : MMSE : Mini Mental State Examination, APOE : apolipoprotéine E.

**Tableau 5. Caractéristiques à l'inclusion selon le statut diabétique – Etude 3C-Bordeaux et 3C-Dijon (N = 2 310).**

	<b>Pas de diabète (n=2 119)</b>	<b>Diabète (n=191)</b>	<b>P *</b>
Âge (années)	72,1 (68,8-75,8)	72,3 (68,9-76,0)	0,48
Sexe féminin	61,1	45,5	<0,0001
Niveau d'éducation			0,48
Aucune étude ou niveau primaire	30,4	33,0	
Niveau secondaire	30,5	33,5	
Niveau baccalauréat ou équivalent	11,9	11,0	
Etudes supérieures	27,2	22,5	
Statut tabagique			<0,0001
N'a jamais fumé	62,7	46,6	
Ex-fumeur	32,0	48,2	
Fume actuellement	5,3	5,2	
Consommation d'alcool			0,29
Buveur	80,8	78,5	
Non buveur	17,2	17,8	
Ex-buveur	2,0	3,7	
Score au MMSE	28,0 (27,0-29,0)	28,0 (26,0-29,0)	0,02
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )			<0,0001
<20	5,5	2,1	
20-24.9	42,8	25,1	
25-29.9	40,3	48,2	
≥30	11,4	24,6	
Antécédent cardiovasculaire personnel	6,3	13,6	0,0001
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	3,8	5,8	0,18
Hypertension artérielle	75,3	88,5	<0,0001
Hypercholestérolémie	42,8	56,5	0,0003
Symptomatologie dépressive	10,3	17,8	0,006
Glycémie (mmol/L)	4,8 (4,5-5,2)	6,9 (5,4-8,3)	<0,0001
APOE ε4 (au moins 1 allèle)	22,0	20,9	0,73

Les données sont décrites en termes de fréquence ou médiane et étendue interquartile.

\* p-value du test de Wilcoxon pour variables quantitatives ou du test de chi-deux pour variables qualitatives.

Abréviations : MMSE : Mini Mental State Examination, APOE : apolipoprotéine E.



Durant un suivi médian de 9,8 ans (étendue interquartile : 5,4-10,9 ans), 196 cas de démence ont été diagnostiqués (incidence : 1,04/100 personnes-année, IC95% : 0,90-1,19). Le diabète à l'inclusion était associé à un risque significativement augmenté de démence toute cause durant les 12 ans de suivi (HR = 1,63, IC95% = 1,03-2,59), mais cette association était atténuée et devenait non significative après ajustement complémentaire sur les deux marqueurs de lésions cérébrales à l'inclusion (HR = 1,37, IC95% = 0,86-2,18) (**Tableau 6**).

Un plus grand volume d'HSB était associé à une augmentation significative du risque de démence, et un plus grand volume de parenchyme cérébral était associé à une diminution significative du risque de démence (**Tableau 6**).

L'effet du diabète sur le risque de démence toute cause était significativement médié par son effet sur le volume du parenchyme cérébral (HR = 1,11, IC95% = 1,05-1,20), et par son effet sur le volume des HSB (HR = 1,05, IC95% = 1,01-1,10) (**Tableau 7**). La proportion d'effet médié par ces deux types de lésions cérébrales était au total proche de 32% (23% médié par le volume du parenchyme cérébral et 9% médié par le volume des HSB). Les résultats étaient similaires après ajustement complémentaire sur la symptomatologie dépressive à l'inclusion (**Tableau 7**).

**Tableau 6. Association ajustée entre statut diabétique à l'inclusion et risque de démence toute cause (modèle de Cox à entrée retardée sur l'âge d'inclusion) – Etude 3C-Bordeaux et 3C-Dijon (N = 2 310).**

	Modèle ajusté initial*		Ajustement complémentaire sur données d'imagerie	
	HR (IC95%)	P	HR (IC95%)	P
Diabète	1,63 (1,03-2,59)	0,04	1,37 (0,86-2,18)	0,19
Volume des HSB, +1 écart-type	/	/	1,30 (1,14-1,48)	<0,0001
Volume du parenchyme, +1 écart-type	/	/	0,72 (0,62-0,85)	<0,0001

\* Modèle ajusté sur âge (échelle du temps), sexe, niveau d'éducation, consommation tabagique et d'alcool, IMC, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, génotype APOE et centre d'étude.

**Tableau 7. Association ajustée\* entre diabète et risque de démence : effet total, direct et indirect via les biomarqueurs de lésions cérébrales – Etude 3C-Bordeaux et 3C-Dijon (N = 2 310).**

	HR (IC95%)	Proportion médiée
<b>Analyse principale*</b>		
Effet total	1,60 (1,01-2,55)	
Effet direct	1,38 (0,87-2,19)	67,6%
Effet indirect		
Via volume du parenchyme cérébral	1,11 (1,05-1,20)	22,6%
Via volume des HSB	1,05 (1,01-1,10)	9,7%
<b>Ajustement complémentaire sur symptomatologie dépressive**</b>		
Effet total	1,62 (1,02-2,58)	
Effet direct	1,40 (0,88-2,23)	69,7%
Effet indirect		
Via volume du parenchyme cérébral	1,10 (1,04-1,19)	20,6%
Via volume des HSB	1,05 (1,01-1,10)	9,7%

\* Effets ajustés sur âge, sexe, niveau d'éducation, consommation tabagique et d'alcool, IMC, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, génotype APOE et centre d'étude.

\*\* Effets ajustés sur âge, sexe, niveau d'éducation, consommation tabagique et d'alcool, IMC, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, génotype APOE, centre d'étude et symptomatologie dépressive

## Analyse de sensibilité

Avec l'approche *Inverse Odds Weighting*, la part d'effet du diabète sur le risque de démence qui est médiée conjointement par les lésions cérébrales est proche de 32% (**Tableau 8**). Ce résultat était similaire à l'analyse principale.

**Tableau 8. Association ajustée\* entre diabète et risque de démence : effet total, direct et indirect via les marqueurs d'imagerie de lésions cérébrales – Approche *Inverse Odds Weighting*.**

	HR (IC95%)
Effet total	1,63 (1,03-2,59)
Effet direct	1,39 (0,76-2,68)
Effet indirect via les deux médiateurs	1,17 (0,72-1,72)
Proportion médiée via les deux médiateurs	32,5%

\* Effets ajustés sur âge, sexe, niveau d'éducation, consommation tabagique et d'alcool, IMC, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, génotype APOE et centre d'étude (2 219 participants et 196 cas de démence toute cause).

Pour totalement expliquer l'association observée entre diabète et démence, un facteur de confusion non mesuré devrait avoir une force d'association d'au moins 2,64 avec à la fois le diabète et le risque de démence. Pour que l'intervalle de confiance de l'association entre diabète et démence contienne 1, un facteur de confusion non mesuré devrait avoir une force d'association d'au moins 1,21 avec à la fois le diabète et le risque de démence.

Pour totalement expliquer l'association observée entre volume des HSB et démence, un facteur de confusion non mesuré devrait avoir une force d'association d'au moins 1,92 avec à la fois le volume des HSB et le risque de démence. Pour que l'intervalle de confiance de l'association entre volume des HSB et démence contienne 1, un facteur de confusion non mesuré devrait avoir une force d'association d'au moins 1,54 avec à la fois le volume des HSB et le risque de démence.

Pour totalement expliquer l'association estimée entre volume du parenchyme cérébral et démence, un facteur de confusion non mesuré devrait avoir une force d'association d'au moins 2,12 avec à la fois le volume du parenchyme cérébral et le risque de démence. Pour que l'intervalle de confiance de l'association entre volume du parenchyme cérébral et démence contienne 1, un facteur de confusion non mesuré devrait avoir une force d'association d'au moins 1,63 avec le volume du parenchyme cérébral et le risque de démence.

#### 4.2.4. Discussion

Les principaux résultats de l'étude sont les suivants : dans l'étude 3C, le diabète est associé à un risque augmenté de démence au cours du suivi ; le diabète est associé à une atrophie cérébrale plus marquée et un plus grand volume d'HSB à l'inclusion ; l'effet délétère du diabète sur le risque de démence est significativement médié par l'atrophie cérébrale d'une part et par le volume des HSB d'autre part.

Cette étude est la première à mettre en évidence le rôle médiateur des lésions cérébrovasculaires et de l'atrophie cérébrale dans l'association entre diabète et augmentation du risque de démence, dans la population générale âgée. Ces résultats sont cohérents avec les études transversales antérieures qui avaient évalué l'effet médiateur des lésions cérébrovasculaires et de l'atrophie cérébrale dans la relation entre le diabète et les performances cognitives. Dans une étude menée chez 713 personnes Australiennes (moyenne d'âge : 70 ans), l'effet délétère du diabète sur les fonctions cognitives était diminué de moitié après ajustement complémentaire sur des marqueurs d'atrophie cérébrale (volume des hippocampes et volume de la substance grise), mais n'était pas modifié après ajustement complémentaire sur des marqueurs de lésions cérébrovasculaires (infarctus cérébraux, microsaignements cérébraux, volume des HSB) (201). Roberts et al. ont rapporté des résultats similaires pour la relation entre diabète survenu à mi-vie et performances cognitives à un âge avancé chez 1 437 participants américains non déments de l'étude *Mayo Clinic Study of Aging*, menée en population générale (moyenne d'âge : 80 ans) (260). Ces deux études suggéraient ainsi que l'atrophie cérébrale joue un rôle important dans la relation entre diabète et dégradation des fonctions cognitives, indépendamment des lésions cérébrovasculaires. Par contre, dans une étude transversale menée sur plus de 4 000 participants islandais de l'étude *Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik* en population générale (moyenne d'âge : 76 ans), l'effet délétère du diabète sur les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information était significativement médiée à la fois par les lésions cérébrovasculaires (infarctus corticaux et sous-corticaux, lésions de la substance blanche et microsaignements cérébraux) et les lésions d'atrophie cérébrale (volume de la substance grise, de la substance blanche saine et de l'ensemble du parenchyme) (213). Enfin, il est intéressant de noter que dans une étude menée chez 448 participants de l'étude *Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen* (moyenne d'âge : 72 ans), une grande partie de l'association délétère

entre le fardeau cardiovasculaire et le déclin du score MMSE jusqu'à 9 ans de suivi était médié par de plus grands volumes des HSB et une atrophie cérébrale plus marquée à l'inclusion (268).

L'hyperglycémie chronique et l'inflammation liées au diabète favorisent la survenue d'athérosclérose, de rigidité artérielle et d'hypoperfusion cérébrale (77). Ces anomalies prédisposent ensuite à la survenue d'infarctus cérébraux. Si une partie de l'effet du diabète sur l'atrophie cérébrale peut s'expliquer en partie par les lésions cérébrovasculaires (261,262), d'autres mécanismes indépendants des lésions cérébrovasculaires peuvent être évoqués, comme nos résultats le suggèrent. Ainsi, l'insulinorésistance cérébrale associée au diabète favorise l'hypométabolisme cérébral et diminue l'élimination cérébrale de protéine  $\beta$ -amyloïde (77,188). L'amyline, hormone co-sécrétée avec l'insuline par le pancréas, pourrait également favoriser l'agrégation de la protéine  $\beta$ -amyloïde (188,269). L'hyperamylinémie associée à l'hyperinsulinémie présente à la phase initiale du diabète pourrait donc agir comme un initiateur ou un accélérateur de la formation de plaques amyloïdes. L'atrophie cérébrale associée au diabète indépendamment des lésions cérébrovasculaires pourrait donc en partie refléter l'effet du diabète sur les lésions de maladie d'Alzheimer.

Dans cette étude, un grand nombre de facteurs de confusion ont été pris en compte et le résultat était robuste à une éventuelle confusion résiduelle entre les deux médiateurs étudiés. De plus, les valeurs de E-value calculées pour les associations entre marqueurs d'imagerie et démence laissent penser que ces associations sont assez robustes à un potentiel biais de confusion résiduel. Par ailleurs, même si nous ne pouvons pas exclure que les lésions cérébrales observées aient été présentes avant la survenue du diabète pour certains participants, la durée de diabète déclarée par les participants est importante (médiane proche de 10 ans) et très probablement sous-estimée du fait du retard diagnostique habituel pour le diabète. Ceci limite la possibilité de causalité inverse. Cette étude présente cependant certaines limites. L'hypothèse de relation ordonnée causale entre lésions cérébrovasculaires et atrophie cérébrale ne peut pas être assurée dans cette analyse avec des marqueurs mesurés au même moment, et sachant que la dégénérescence neuronale peut également favoriser la survenue de lésions de la substance blanche (270). Par ailleurs, nous n'avons utilisé qu'un seul biomarqueur pour chaque type de lésions, correspondant aux données communes disponibles dans les deux centres de l'étude, mesuré seulement à l'inclusion dans l'étude. Il est donc probable que nous ayons sous-estimé la part globale d'effet qui est médiée par chacun des biomarqueurs

cérébraux, car nous n'avons pas pris en compte leur aggravation potentielle au cours du suivi. De plus, un biais de sélection sous-estimant l'association entre diabète et démence existe dans la constitution de l'échantillon d'étude. Il n'est cependant pas possible de mesurer le sens d'un éventuel biais de sélection pour les associations entre diabète et lésions cérébrales et entre lésions cérébrales et démence.

Cette étude confirme l'hypothèse que l'atrophie cérébrale et les lésions cérébrovasculaires jouent un rôle de médiation dans l'effet du diabète sur le risque de survenue de démence, jusqu'à 12 ans de suivi dans cette étude en population générale âgée française. L'atrophie cérébrale semble jouer un rôle indépendamment des lésions cérébrovasculaires. Ces résultats suggèrent que le diabète pourrait agir par des voies, dont celle de l'insulinorésistance cérébrale, qui doivent donc être explorées.

## **4.3. Diabète, biomarqueurs de lésions cérébrales et performances cognitives**

### **4.3.1. Introduction**

Le diabète est un facteur de risque de déclin cognitif et de démence (81,109). Les mécanismes potentiels impliqués favoriseraient l'apparition de lésions cérébrovasculaires, l'hypométabolisme cérébral et l'accumulation cérébrale de protéines  $\beta$ -amyloïde (77,190,271). Des études observationnelles ont mis en évidence une association du diabète avec l'atrophie cérébrale et l'hypométabolisme cérébral, ainsi qu'avec la survenue de lésions cérébrovasculaires (179,201,207). Cependant, l'association entre le diabète et les lésions de maladie d'Alzheimer (plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires) est incertaine (205,238,240).

Plusieurs études ont suggéré le rôle médiateur de l'atrophie cérébrale et des lésions cérébrovasculaires dans l'association entre diabète et cognition (213,268,272). Cependant, le rôle médiateur des lésions de maladie d'Alzheimer, ainsi que les associations entre atrophie cérébrale, lésions cérébrovasculaires et lésions de maladie d'Alzheimer n'ont pas été pris en compte.

L'objectif de ce travail est donc d'estimer l'effet médié par les lésions de maladie d'Alzheimer, les lésions de neurodégénérescence et les lésions cérébrovasculaires dans l'association entre diabète et cognition, dans une population d'adultes français à risque de démence.

## **4.3.2. Méthodes**

L'échantillon d'analyse et le modèle statistique utilisé sont présentés dans cette section. Le reste des méthodes est présenté dans l'article inséré en section 4.3.3.

### **4.3.2.1. Echantillon d'analyse dans la cohorte**

#### **MEMENTO**

Pour cette étude, nous avons sélectionné les participants de l'étude MEMENTO avec un statut diabétique disponible à l'inclusion.

Nous avons pu utiliser les données collectées à l'inclusion dans le cadre de la cohorte MEMENTO et de la sous-étude MEMENTO-Amyging.

### **4.3.2.2. Présentation des modèles d'équations structurelles**

#### **Variables observées et variables latentes**

Les méthodes classiques de régression se basent sur l'utilisation de variables observées uniquement. Les modèles d'équations structurelles (*structural equation modelling*) permettent l'utilisation de deux types de variables : les variables observées et les variables latentes.

Les variables latentes sont des variables qui existent conceptuellement mais ne sont pas directement observables ou observées, parce qu'elles présentent de multiples dimensions ou à cause de l'absence d'outil parfait de mesure. Ces variables latentes sont donc non observées, mais leur existence peut être révélée par l'intermédiaire d'une ou plusieurs variables observées, qui sont le reflet du concept d'intérêt non observable (273). L'analyse repose sur le principe que la corrélation entre les variables observées correspond à la variable latente commune à ces variables observées.

#### **Représentation graphique du modèle théorique**

La première étape est la représentation graphique du modèle théorique considéré, sous la forme d'un diagramme de chemin. Ce diagramme va représenter l'ensemble des variables latentes considérées, avec les variables observées indicatrices, et l'ensemble des relations supposées entre variables latentes et observées d'intérêt.



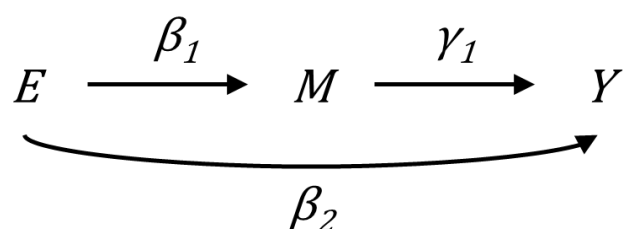
Classiquement, les ellipses représentent généralement les variables latentes tandis que les rectangles ou carrés sont le plus souvent utilisés pour les variables observées. Les flèches unidirectionnelles représentent le sens de la relation causale entre deux variables. Les flèches bidirectionnelles représentent les associations entre deux variables pour lesquels aucune hypothèse n'est faite sur la relation causale (corrélations). Les conventions des modèles d'équations structurelles impliquent que les variables observées sont des variables dépendantes de la variable latente à laquelle elles sont associées (273). Graphiquement, les flèches unidirectionnelles vont de la variable latente vers les variables observées correspondantes, car la variable latente explique chacune des variables observées.

### **Modèle d'équations structurelles complet**

L'ensemble des équations associées au modèle complet sont ensuite écrites à partir de la représentation graphique des relations supposées entre variables. Les relations entre les variables latentes et les variables observées qui en sont le reflet (variables indicatrices) sont représentées par des équations de mesure. Les autres types de relations entre variables, qu'elles soient observées ou latentes, sont représentées par des équations structurelles. Le modèle d'équations structurelles complet est composé de deux sous-modèles, le modèle de mesure, qui comprend l'ensemble des équations de mesure, et le modèle structurel, qui comprend l'ensemble des équations structurelles.

Un autre intérêt du modèle d'équations structurelles est la possibilité d'estimer les relations indirectes entre variables, par l'intermédiaire d'autres variables médiatrices. Prenons la situation d'une exposition  $E$  qui agit sur un événement  $Y$  et sur une variable  $M$  qui agit elle-même sur l'événement  $Y$  ( $E$ ,  $Y$  et  $M$  étant des variables quantitatives) : l'exposition  $E$  est associée directement à  $Y$  et aussi indirectement via  $M$ .

Ce modèle théorique peut être représenté par le diagramme de chemin suivant :



L'effet indirect de  $E$  sur  $Y$  qui est médié par  $M$  correspond à  $\gamma_1 \times \beta_1$ , tandis que l'effet direct de  $E$  sur  $Y$  correspond à  $\beta_2$ .

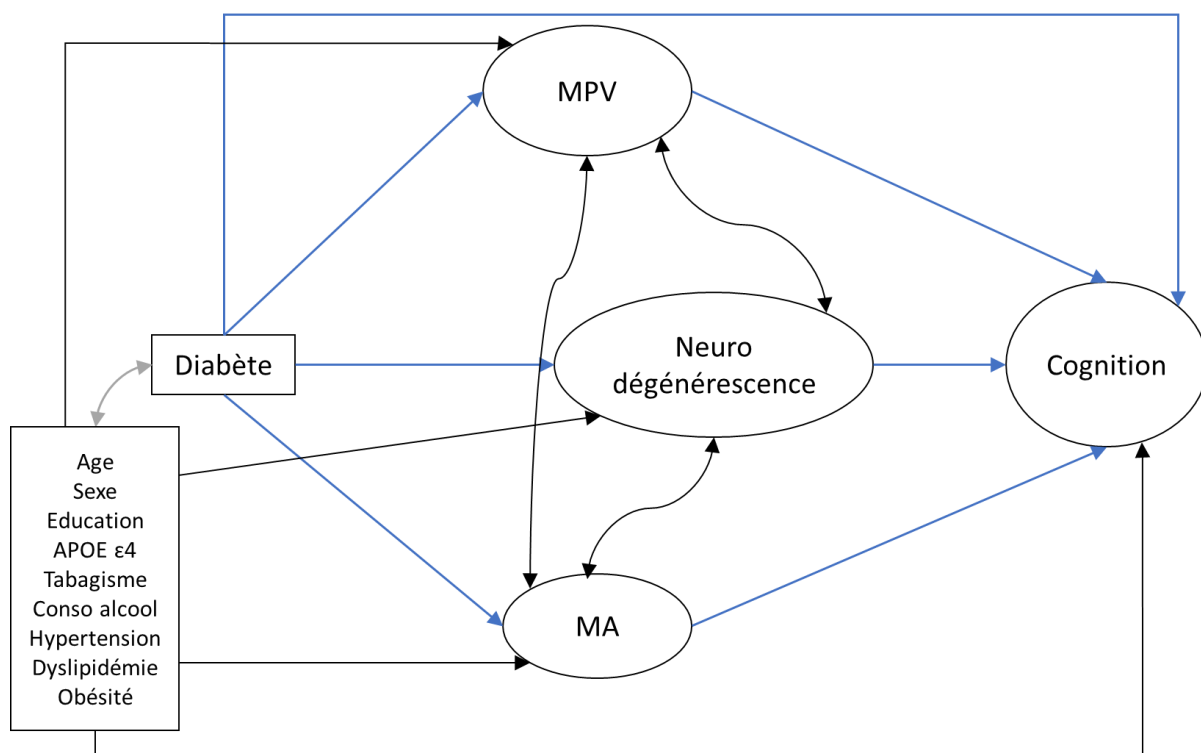
Les modèles d'équations structurelles constituent ainsi une méthode d'analyse intégrative permettant de représenter, estimer et tester un modèle théorique explicatif de relations supposées entre plusieurs variables observées ou latentes, et permettant de réaliser des analyses de médiation (274).

### **Application**

Dans ce travail, nous avons souhaité estimer la part de l'association entre le diabète (exposition principale, variable observée binaire) et la cognition (événement d'intérêt, variable latente mesurée via plusieurs tests neuropsychologiques) médiée par plusieurs processus cérébraux (variables latentes indirectement observés via un ou plusieurs biomarqueurs), en tenant compte des facteurs de confusion potentiels (variables observés).

La maladie des petits vaisseaux (*small vessel disease*, SVD) était mesurée indirectement par le volume des HSB et la sévérité des HSB profonds et périventriculaires, mesurée avec l'échelle de Fazekas et Schmidt et codée de 0 (pas de lésions) à 4 (sévérité maximale) pour chaque localisation. Les marqueurs de maladie d'Alzheimer étaient la charge amyloïde mesurée en TEP-amyloïde, le ratio des protéines A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 du LCR (biomarqueurs des plaques amyloïdes) et les protéines Tau phosphorylées du LCR (biomarqueur des dégénérescences neurofibrillaires) (275). La neurodégénérescence était mesurée indirectement par l'épaisseur corticale moyenne des hémisphères droit et gauche, le volume des deux hippocampes, le rapport entre volume du parenchyme cérébral et volume total intracrânien, le métabolisme cérébral du glucose mesuré en TEP-FDG, et les protéines Tau totales du LCR (275). La cognition était mesurée indirectement par plusieurs tests neuropsychologiques, sélectionnés car ils présentaient une variabilité suffisante entre les participants et car ils représentaient différents domaines cognitifs : Trail Making Test A et Trail Making Test B, exprimés en temps en secondes pour un déplacement correct et normalisés par transformation logarithmique, score standardisé de l'empan numérique, score total aux rappels libres immédiat du test de Grober et Buschke (rappels libres et indicés à 16 items), score à la copie à 3 minutes de la figure de Rey, et score au test de fluence verbale sémantique (nombre d'animaux).

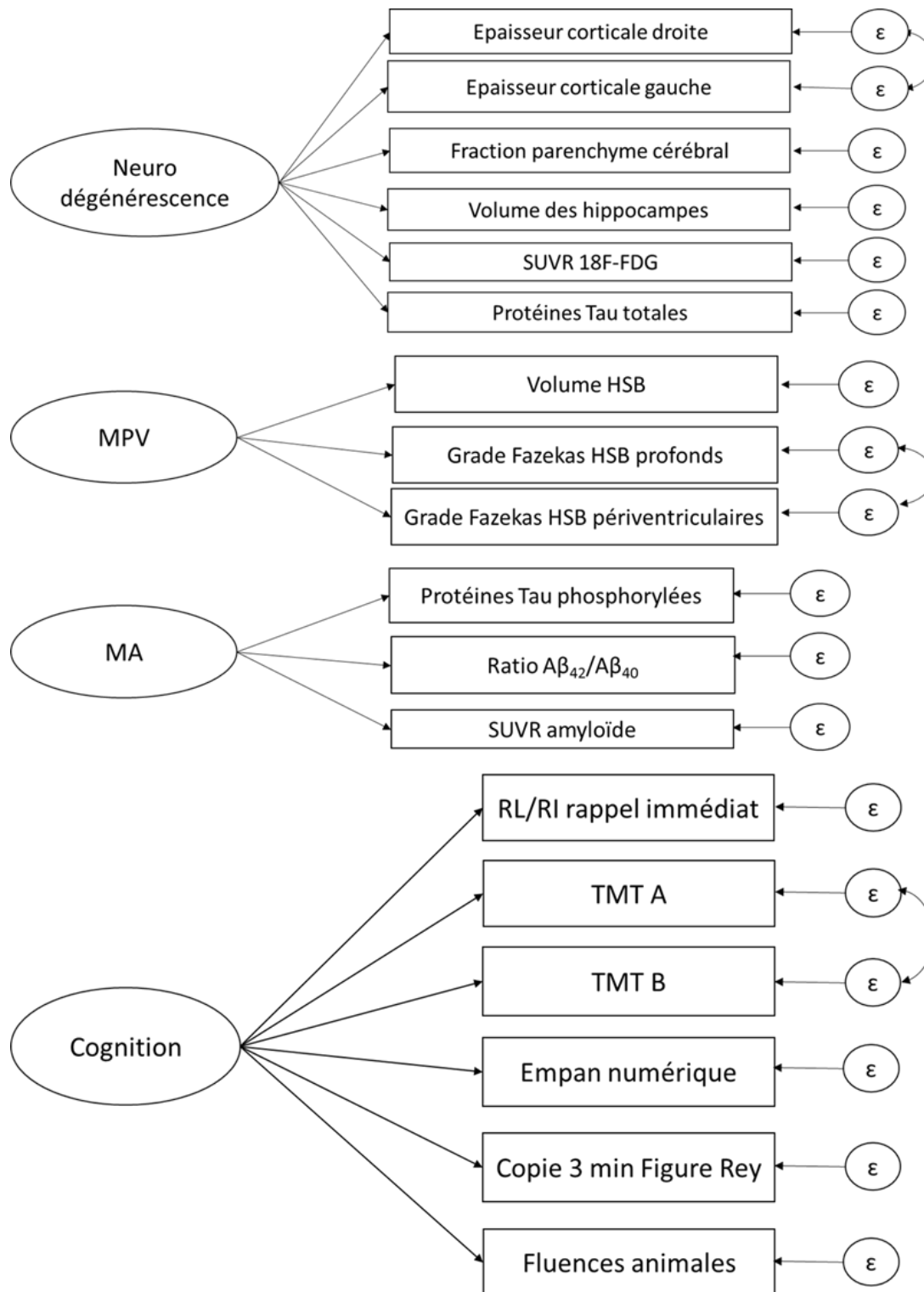
Le modèle d'équations structurelles théorique évalué dans ce travail est représenté graphiquement en deux modèles pour des raisons de lisibilité : le modèle structurel (**Figure 15**) et le modèle de mesure (**Figure 16**). Le diabète explique chacune des variables latentes des processus cérébraux ainsi que la variable latente de cognition. Chacune des variables latentes des processus cérébraux explique la variable latente de cognition. Les variables latentes des processus cérébraux sont corrélées entre elles. Les facteurs de confusion potentiels sont corrélés au diabète, et expliquent chacune des variables latentes de processus cérébraux et la variable latente de cognition. Enfin, les variables observées issues d'un même test ou protocole de mesure sont corrélées, afin de prendre en compte la possibilité qu'une partie de leur corrélation soit liée à une erreur de mesure commune, au-delà de l'effet seul de la variable latente (Trail Making Test A et Trail Making Test B, échelles de Fazekas et Schmidt, mesures des épaisseurs corticales droite et gauche, cf. **Figure 16**).



**Figure 15. Représentation graphique du modèle structurel – Cohorte MEMENTO.**

Légende : Les variables observées sont représentées par des rectangles. Les variables latentes sont représentées par des ellipses. Les flèches unidirectionnelles représentent les relations causales supposées et les flèches bidirectionnelles représentent les corrélations supposées. Les relations d'intérêt sont représentées en bleu.

Abréviations : MA : maladie d'Alzheimer, MPV : maladie des petits vaisseaux.



**Figure 16. Représentation graphique du modèle de mesure – Cohorte MEMENTO.**

Légende : Chaque variable latente (représentée par des ellipses) explique les variables indicatrices observées (représentées par des rectangles). L'erreur de mesure de chaque variable observée est représentée (ε). Les erreurs de mesure de certaines variables observées sont corrélées (flèches bidirectionnelles).

Abréviations : MA : maladie d'Alzheimer, MPV : maladie des petits vaisseaux, TMT : Trail Making Test, RL/RI : rappels libres et indicés à 16 items, SUVR : *standardized uptake value ratio*, HSB : hypersignaux de la substance blanche.

## **Estimation et évaluation du modèle SEM**

Les variables indicatrices ont été transformées avant l'analyse si nécessaire pour présenter une distribution normale. Une estimation par maximum de vraisemblance avec erreurs-types robustes de Huber-White et un test statistique équivalent asymptotiquement au test statistique de Yuan-Bentler ont été utilisés (276). Les données manquantes de toutes les variables observées ont été gérées en utilisant l'approche "*full information maximum likelihood*", sous l'hypothèse de données manquantes au hasard.

L'adéquation du modèle théorique aux données a été évaluée avec deux indices. Un *Comparative fit index*  $\geq 0,85$  et un *Root mean square error of approximation*  $\leq 0,08$  étaient considérés comme indicateurs d'une adéquation satisfaisante du modèle.

Les paramètres standardisés et leur IC95% sont présentés afin de permettre une comparaison des forces d'associations relatives entre variables observées et/ou latentes.

Les analyses ont été menées avec le package lavaan (276) du logiciel R version 3.6.0 (266).

### 4.3.3. Article écrit

Cet article est en cours de relecture par les co-auteurs. Il sera soumis à la revue Neurology.

#### TITLE PAGE

##### **Diabetes and cognition: a pathway analysis in the Memento cohort**

Eric Frison MD, Cécile Proust-Lima PhD, Jean-François Mangin, Marie-Odile Habert, Bruno Dubois, Pierre-Jean Ousset, Florence Pasquier, Frédéric Blanc, Olivier Hanon, Claire Paquet, Audrey Gabelle, Matthieu Ceccaldi, Cédric Annweiler, Pierre Krolak-Salmon, Yannick Béjot, Catherine Belin, David Wallon, Olivier Moreaud, Emilie Beaufigli, Muriel Rainfray, Isabelle Jalenques, Marie Chupin, Carole Dufouil PhD\*, Geneviève Chêne MD PhD\*, and on behalf of the MEMENTO cohort Study Group.

\* These authors contributed equally to the manuscript.

**Contact information for the corresponding author:** Eric Frison eric.frison@u-bordeaux.fr

**Abstract word count:** 230

**Text word count:** 3,216

**Character count for the title:** 64

**Number of references:** 42

**Number of tables:** 5

**Number of figures:** 1

**Search terms:** [ 25 ] All Cognitive Disorders/Dementia; [ 36 ] Cognitive aging; [ 54 ] Cohort studies; [ 153 ] Metabolic disease

##### **Study sponsorship and funding:**

The MEMENTO cohort was funded by the Fondation Plan Alzheimer (Alzheimer Plan 2008–2012).

Sponsor: CHU Bordeaux

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To assess the role of biomarkers of Alzheimer's Disease (AD), neurodegeneration and small vessel disease (SVD) as mediators in the association between diabetes and cognition.

**METHODS:** The study sample was derived from MEMENTO, a cohort of French adults recruited in memory clinics and screened for either isolated subjective cognitive complaints or mild cognitive impairment. Diabetes was defined based on blood glucose, use of antidiabetic agent or self-report. We used structural equation modelling to assess whether latent variables of AD pathology (mean amyloid uptake,  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio and CSF phosphorylated tau), SVD (white matter hyperintensities volume and visual grading), and neurodegeneration (cortical thickness, brain parenchymal fraction, hippocampal volume, mean fluorodeoxyglucose uptake, and CSF total tau) mediate the association between diabetes and a latent variable of cognition (six neuropsychological tests), adjusting for potential confounders.

**RESULTS:** There were 254 (11.1%) participants with diabetes among 2,288 participants (median age 71.6 years; 61.8% women). The association of diabetes with lower cognition was significantly mediated by higher neurodegeneration (standardized indirect effect: -0.084, 95% confidence interval: -0.118; -0.049), and not mediated by SVD and AD markers. Results were similar when considering latent variables of memory or executive functioning.

**CONCLUSION:** In a large clinical cohort in the elderly, diabetes is associated with lower cognition through neurodegeneration, independently of SVD and AD biomarkers. Those findings support a direct role of impaired insulin signaling in diabetes-associated neurodegeneration and cognitive impairment.

## INTRODUCTION

Type 2 diabetes (diabetes) is a risk factor for cognitive decline and dementia (1,2). Several underlying mechanisms could be involved, such as chronic hyperglycemia leading to advanced glycation end products, atherosclerosis, and subsequent cerebrovascular lesions (3–5). Insulin dysregulation, including insulin resistance and insulin deficiency, may promote cerebral hypometabolism (6) and amyloid pathology, one of the hypothesized hallmark of Alzheimer's disease (AD) (7). Diabetes has also been associated with brain structural modifications such as cerebral atrophy and cerebrovascular lesions (8–10). Moreover, while diabetes is associated with cerebral hypometabolism (11,12), results are conflicting regarding its association with amyloid and tau pathology, whether measured in the brain (PET) or in CSF (11,13,14).

Previous studies have suggested a mediating role of neurodegeneration and small vessel disease biomarkers on the association between diabetes and cognition (15–17). However, the mediating role of AD-specific lesions (amyloid plaques and neurofibrillary tangles), and the correlation between those different brain features have not been considered so far.

We thus estimated the mediating effect of biomarkers of AD, neurodegeneration and small vessel disease in the association between diabetes and cognition, in non-demented older adults recruited from French memory clinics.

## METHODS

### *The MEMENTO Cohort*

The MEMENTO cohort is a clinic-based study of patients presenting with a large variety of cognitive symptoms or subjective cognitive complaints, who were enrolled between April 2011 and June 2014, within the French national network of university hospital-based memory clinics (18). At inclusion, participants presented either 1) with mild cognitive impairment, when performing one standard deviation worse than the mean of the subject's own age, sex, and education-level group, in one or more cognitive domains, this deviation being identified for the first time through cognitive tests performed recently (less than 6 months preceding screening phase), or 2) with isolated cognitive complaints, if participants had subjective cognitive complaint (assessed through visual analogic scale), without any objective cognitive deficit as defined previously, while being 60 years and older. All participants had a Clinical Dementia Rating scale (19) score  $\leq 0.5$ . Main exclusion criteria have been described elsewhere (22). All examinations (including neuropsychological battery



administration, clinical examinations, brain MRI, and fluorodeoxyglucose [FDG] PET) followed standardized procedures (18).

Among the 2,323 participants included in the MEMENTO cohort, 2,288 participants were included in this analysis after exclusion of participants with missing data on diabetes status (N = 35).

### ***Standard protocol approvals, registrations, and patient consents***

This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent. The MEMENTO cohort protocol has been approved by the local ethics committee (“Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III”; approval number 2010-A01394-35) and was registered in ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT01926249).

### ***Diabetes definition***

Participants were classified as having diabetes at baseline visit either in presence of fasting blood glucose  $\geq 7$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL) or non-fasting blood glucose  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) or antidiabetic drug intake (Anatomical Therapeutic Chemical classification system: code A10A “insulins and analogues”, and code A10B “blood glucose lowering drugs, excl. insulins”) or self-reported history of diabetes.

### ***Neuropsychological evaluation***

A full neuropsychological test battery was administered to participants (18). Global cognition was assessed by Mini Mental State Examination (MMSE) (20), short-term memory was assessed by digit span (forward and backward) (21), long-term memory was assessed by Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (22), Semantic verbal fluency was assessed via ‘animal’ words (23), visuo-spatial abilities were assessed by Rey-Osterrieth Complex Figure Test (24), attention and executive functions were assessed by Trail Making Test (TMT) A and B (25).

### ***Biomarkers assessment***

#### ***MRI***

As part of the inclusion criteria, participants had to agree to undergo brain MRI, and 94.4% of participants in the analytical sample had a MRI scan. Brain magnetic resonance images were acquired after a standardization of the imaging processes and coordinated by the Center for Automated Treatment of Images (CATI; <http://cati-neuroimaging.com>), a neuroimaging platform dedicated to multicentre studies (26). Full details are described elsewhere (18). Briefly, MRI machines of 1.5 and 3 Tesla

were used across centers. All MRI scans acquired were then centralized, quality checked, and postprocessed to obtain standardized measurements for each participant. Whole-brain, gray matter, and white matter volumes were assessed with Statistical Parametric Mapping 8 (27), hippocampal volumes with the SACHA software (28), and cortical thickness with FreeSurfer in Desikan-Killiany atlas (29). White matter lesions volumetry was performed using WHASA software (30) complemented by visual assessment done centrally by two trained doctors using the Fazekas and Schmidt scale (31).

### *FDG-PET*

<sup>18</sup>F-FDG-PET was optional and was performed in 59.8% of participants of the analytical sample. After a centralized quality check and postprocessing performed by the CATI, the following measures were obtained: mean FDG-PET uptake for the regions of interest (ROIs) of the Automated Anatomical Labeling atlas relative to the pons reference region (32), including partial volume correction, and mean FDG-PET uptake for a set of AD-specific ROIs inferred from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative database (33), expressed as standard uptake value ratios (SUVRs).

### *PET amyloid imaging*

PET amyloid imaging was available for 643 (28.1%) participants of the analytical sample, using either <sup>18</sup>F-florbetapir (Amyvid®, Eli Lilly) (N=437) or <sup>18</sup>F-flutemetamol (Vizamyl®, GE Healthcare) (N=206) radioligands. Mean brain amyloid SUVR was computed and used for the current study.

### *CSF sampling*

Lumbar puncture was optional and performed in 18.0% of participants of the analytical sample. CSF centralized measurements of amyloid- $\beta$  42 peptide ( $A\beta_{42}$ ),  $A\beta_{40}$ , total tau, and phosphorylated tau levels were performed using the standardised INNOTEST sandwich ELISA (Fujirebio, Ghent, Belgium).

### ***Potential confounding factors***

Sociodemographic information recorded at baseline included age, sex and education (low education defined as no or primary school, intermediate education defined as secondary school or high school, and high education defined as university). Lifestyle factors included smoking status (never, former and current smoker) and current alcohol consumption (no,  $\leq 1$  drink/day, and  $>1$  drink/day). Hypertension was defined

by antihypertensive drug intake or mean of three blood pressure measurements either  $\geq 140$  mmHg for systolic blood pressure or  $\geq 90$  mmHg for diastolic blood pressure. Dyslipidemia was defined by plasma cholesterol  $> 6.24$  mmol/L or use of any lipid-lowering drugs. Body mass index (BMI) was categorized as  $<20$  kg/m<sup>2</sup>, 20 to 25 kg/m<sup>2</sup>, 25.1-29.9kg/m<sup>2</sup> and  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>. History of cardiovascular disease was defined as a self-reported history of myocardial infarction, angina pectoris, coronary artery, or peripheral artery disease. History of stroke was self-reported. Depression was assessed with the Neuropsychiatric Inventory–Clinician (NPI-C) (34). APOE  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ , or  $\epsilon 4$  alleles were determined for all participants by KBiosciences (Hoddesdon, UK; www.kbioscience.co.uk) as described elsewhere (18). APOE  $\epsilon 4$  status was defined as presence of at least one  $\epsilon 4$  allele vs absence.

### ***Statistical analyses***

Baseline characteristics were compared according to baseline diabetic status for the analytical sample. We used chi-square test (or Fisher exact test when appropriate) and Student t test (or non-parametric Mann-Whitney-Wilcoxon test when appropriate) for categorical and continuous variables comparisons, respectively.

We compared cognitive performances according to diabetes status, using multivariable linear regression adjusted for age, sex and education level.

Brain parenchymal fraction was computed as the sum of grey matter and white matter volumes divided by total intracranial volume. Total hippocampal volume was computed as the sum of left and right hippocampal volumes. WMH volume and hippocampal volume were adjusted for total intracranial volume using the residual approach (35). Mean brain FDG uptake was computed as the mean of the standardized FDG uptake values for each of the 15 brain areas (mean of z-scores).

Structural equation modelling (SEM) was used to examine a potential mediating role of biomarkers respectively of AD, small vessel disease and neurodegeneration in the association between diabetes and cognition. Biomarkers of AD, small vessel disease and neurodegeneration were represented as latent variables with corresponding indicators (observed variables) listed in **Table 1**. Total free recall score on the Free and Cued Selective Reminding Test, Trail Making Test (TMT) A and TMT B scores (expressed as number of seconds needed per correct move), digit span standardised score, 3-minute copy score for the Rey Complex Figure Test, and verbal fluency (animals) score were used as indicators for latent cognition. TMT A and B scores, CSF total tau and phosphorylated tau levels, and WMH volume were normalized

using a logarithmic transformation before SEM estimation. Latent variables were scaled by fixing their means and variances to 0 and 1 respectively. Then, the relationships between diabetes, potential confounders, latent variables of biomarkers of respectively AD, neurodegeneration and small vessel disease, and latent cognition were modelled as presented in **Figure 1**. The indirect effects of diabetes on cognition through the latent biomarkers were estimated with their 95% CI, using path analysis technique. All models were adjusted for the following potential confounding factors: age, sex, education (high education vs low and intermediate), smoking status (current smoker vs never or former smoker), alcohol consumption (>1 drink/day vs ≤1 drink/day), hypertension, dyslipidemia, obesity ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) and APOE genotype ( $\epsilon 4$  carrier vs  $\epsilon 4$  non-carrier). Among 2,288 participants, 2,158 (94.3%) had MRI available, 1,369 (59.8%) had brain FDG-PET available, 655 (28.6%) had amyloid-PET available and 411 (18.0%) had CSF available. Missing values for indicators of latent variables and for covariates were handled using a full information maximum likelihood approach, assuming missingness at random. Maximum likelihood estimation with Huber-White standard errors robust to non-normality and a scaled test statistic asymptotically equal to the Yuan-Bentler test statistic were used (36). The general goodness of fit of each model was evaluated using the robust comparative fit index (CFI), and the robust root mean square error of approximation (RMSEA).

Several sensitivity analyses were performed. First, we used a different definition of the main exposure to diabetes by excluding a self-reported history of diabetes. Second, additional baseline characteristics associated with availability of MRI, FDG-PET, amyloid-PET and CSF data ( living alone, Clinical Dementia Rating scale, prevalent dementia, depression, stroke history, cardiovascular history, and physical activity expressed as metabolic equivalent of task minutes per week, **Table 2**) were used as auxiliary variables in the imputation process, in order to strengthen the missing at random assumption. Third, as the mediation analysis framework makes the implicit assumption that mediators (i.e. biomarkers) are anterior to the outcome (i.e. cognition), we tried to preserve this assumption by excluding biomarkers measurements performed more than 6 months after cognitive assessments. Finally, as CSF biomarkers are suggested to be indicators of dynamic processes rather than indicators of accumulated burden of lesions (37), we performed a sensitivity analysis using only brain biomarkers as indicators of latent variables for AD, small vessel

disease and neurodegeneration, in order to ensure that biomarkers were anterior to cognition.

We also explored the mediating pathways in the association of diabetes with specific cognitive domains: a latent variable for memory (indicators: total free recall score, digit span standardized score and verbal fluency) and a latent variable for executive functioning (indicators: TMT A and TMT B scores).

Analyses were conducted using either SAS v9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA), or R version 3.5.1 (38) lavaan package for SEM analysis (36).

### ***Data Availability Statement***

Anonymized data will be shared by request from any qualified investigator for the sole purpose of replicating procedures and results presented in the article and as long as data transfer is in agreement with EU legislation on the general data protection regulation.

## **RESULTS**

### ***Baseline description***

Compared to participants without diabetes at baseline, participants with diabetes (254, 11.1%) were more likely to be men, and to have lower education level. They were also more likely to have hypertension, dyslipidemia, obesity, and history of cardiovascular disease or stroke. Participants with diabetes had on average lower performances on executive function and attention, working memory, episodic memory and semantic memory (**Table 3**).

At baseline, 65.3% of participants with diabetes were taking antidiabetic medications (oral antidiabetic agents, 57.5%; insulin, 13.8%). Diabetes status was solely based on self-report in 60 (23.6%) of the diabetic participants. The median self-reported duration of diabetes was 10.0 years (interquartile range, 4.9-19.4 years).

### ***Diabetes, latent biomarkers and latent cognition***

Associations between diabetes, latent biomarkers and latent cognition are presented in **Figure 1**. Presence of diabetes was significantly associated with higher neurodegeneration. Higher level of small vessel disease and neurodegeneration were associated with lower cognition. Higher level of AD biomarkers was strongly correlated to higher level of small vessel disease and neurodegeneration. There was no direct effect of diabetes on cognition (standardized  $\beta = 0.023$ , 95% CI: -0.024; 0.071,  $p = 0.34$ ), but there was a significant indirect pathway linking diabetes to lower

cognition through its association with higher neurodegeneration (standardized  $\beta = -0.082$ , 95% CI: -0.117; -0.047,  $p < 0.001$ ). The indirect pathways linking diabetes to lower cognition through small vessel disease (standardized  $\beta = -0.003$ , 95% CI: -0.008; 0.003,  $p = 0.34$ ) and AD (standardized  $\beta = -0.003$ , 95% CI: -0.014; 0.007,  $p = 0.54$ ) were non-significant. The model fit was adequate: robust CFI = 0.854 and robust RMSEA = 0.062 (90% CI, 0.060; 0.064). Findings were similar for specific cognitive domains of memory and executive functioning. Higher neurodegeneration significantly mediated the association of diabetes with lower memory ( $\beta = -0.088$ , 95% CI: -0.127; -0.050,  $p < 0.001$ ), and with lower executive functioning ( $\beta = -0.043$ , 95% CI: -0.069; -0.018,  $p < 0.001$ ) (**Table 4**).

### ***Sensitivity analyses***

Results were similar when excluding self-reported history from the definition of diabetes, when adding auxiliary variables to the imputation process or when excluding delayed measures of biomarkers (**Table 5**). When using only brain biomarkers as indicators of latent variables, the indirect pathway linking diabetes to lower cognition through higher neurodegeneration was of similar magnitude ( $\beta = -0.084$ , 95% CI: -0.116; -0.052,  $p < 0.001$ ). Diabetes was significantly associated with higher AD biomarker ( $\beta = 0.111$ , 95% CI: 0.030; 0.191,  $p = 0.007$ ), and the association between AD biomarker and cognition was stronger ( $\beta = -0.102$ , 95% CI: -0.218; 0.014),  $p = 0.08$ ). The indirect pathway linking diabetes to lower cognition through AD biomarker was non-significant ( $\beta = -0.011$ , 95% CI: -0.026; 0.003,  $p = 0.13$ ).

## **DISCUSSION**

In a cross-sectional analysis of a large clinical cohort of participants with either isolated cognitive complaints or mild cognitive impairment, we report that the deleterious effect of diabetes on cognitive performances is largely mediated through markers of neurodegeneration whereas AD or small vessel disease biomarkers do not seem to play a role.

The association between diabetes and markers of neurodegeneration such as brain atrophy (8,12,13,39) and brain hypometabolism (11,12) has been consistently reported in cross-sectional studies. While diabetes is a risk factor for vascular disease and stroke, its association with subclinical cerebrovascular lesions (silent brain infarcts, WMH, cerebral microbleeds) is uncertain (40). In the present study,

diabetes was not associated with small vessel disease, even though participants with diabetes had more frequent self-reported history of stroke.

The mediating role of neurodegeneration and small vessel disease in the association between diabetes and cognition has already been investigated in several studies. In a sample of 4,206 older adults of the Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study (mean age 76 years, 11% with diabetes), MRI markers of neurodegeneration (gray matter, normal white matter, and total brain tissue volumes) and small vessel disease (cortical infarcts, subcortical infarcts, WMLs, and CMBs) significantly mediated the cross-sectional association of diabetes with lower processing speed and executive function (15). In a longitudinal analysis on 817 participants from the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative cohort (mean age 75 years, 15% with diabetes) the effect of diabetes on cognitive decline up to 60 months (mean follow-up time, 30 months) was significantly mediated by baseline cortical thickness (17). Similarly, in a sample of 448 older adults of the Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen (mean age at baseline, 72 years), a higher cardiovascular burden, including diabetes as a component, was associated with a faster MMSE decline over 9 years; this effect being largely mediated by brain MRI markers of atrophy (volumes of total gray matter, ventricles, and hippocampus) and small vessel disease (volume of WMHs) (16). Nevertheless, none of those studies accounted for AD biomarkers, unlike the present study.

Insulin resistance and associated insulin signaling impairment promote A $\beta$  accumulation and tau phosphorylation (7). However, no association between diabetes and amyloid and tau biomarkers was reported in previous studies (11,13,41). In our study, diabetes was associated with higher brain amyloid load measured on PET imaging, but diabetes was not associated with the latent variable of AD biomarkers which included CSF biomarkers of amyloid and tau. This discrepancy between brain and CSF biomarkers can partly be explained by the dynamic nature of CSF biomarkers, whereas brain biomarkers are indicators of accumulated lesions.

Our finding that neurodegeneration mediate the association between diabetes and cognitive performances, independently of biomarkers of AD and small vessel disease, supports the potential direct role of diabetes-related insulin resistance in the development of cognitive impairment in older adults with diabetes. Indeed, insulin also plays an important role in neuronal synaptic plasticity and facilitates learning and memory in humans (4) and, therefore, impaired insulin signaling could directly

contribute to neuronal dysfunction and degeneration. As impaired insulin signaling has also been linked to promotion of amyloid- $\beta$  accumulation and tau hyperphosphorylation (7), brain insulin resistance could be a therapeutic target in AD and related dementias. Several exploratory clinical trials have reported a beneficial effect on cognition of intranasal insulin for healthy participants, participants with diabetes, mild cognitive impairment or AD (42), and longer-term trials are currently ongoing.

The MEMENTO study has several strengths to answer the current objectives. First, a wide range of biomarkers was acquired in a highly standardized setting on more than 2,000 participants allowing a multi-dimensional assessment of brain ageing and pathology biomarkers. Indeed, we were able to include simultaneously brain MRI, brain FDG-PET, amyloid-PET and CSF data in a mediation analysis of the diabetes-cognition association, offering a unique insight on underlying mechanisms. Second, we were able to model biomarkers processes as latent variables in a SEM framework, accounting for measurement error of the indicators, and we were able to estimate direct and indirect effects of diabetes on several domains of cognition. Third, results were robust to several sensitivity analyses. There are also some limitations. First, the temporal relationship between diabetes, biomarkers and cognition is not ensured by the cross-sectional design, and reverse causality cannot be excluded. Nevertheless, we can hypothesize that diabetes preceded biomarkers measures in most participants with diabetes (duration was 4.9 years or more in 75% of participants with diabetes). Second, no tau-PET data was available to assess tau pathology, and we had to use CSF phosphorylated tau as a proxy for cerebral tau accumulation, assuming a strong correlation between both, as suggested by existing evidence (37). Third, the analytical strategy relies on the assumption that data are missing at random. This assumption may be strong for CSF and PET-amyloid data, for which 70% to 80% of data were missing. However, we used a broad range of baseline characteristics associated with availability of CSF and PET-amyloid data as auxiliary variables in the imputation process, thus making the missing-at-random assumption more plausible.

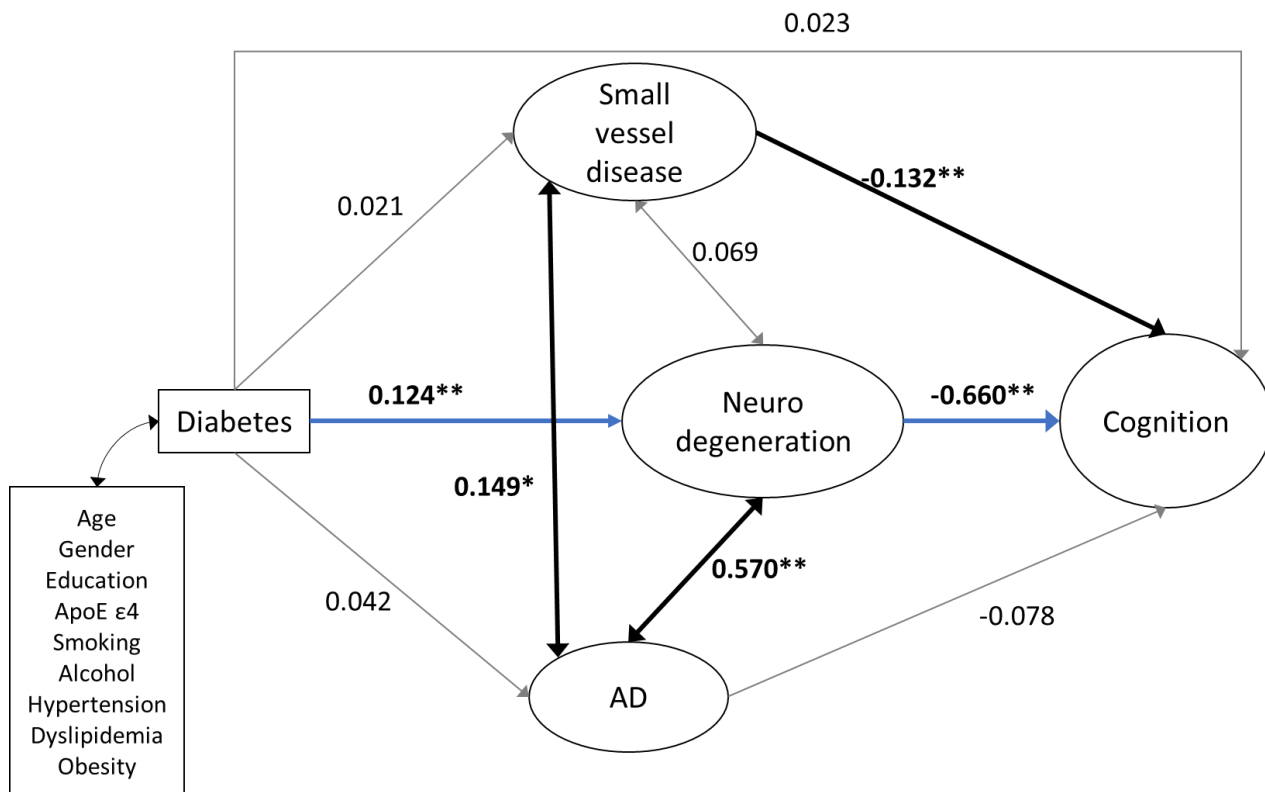
The current results suggest that the detrimental effect of diabetes on cognition is mediated by neurodegeneration, independently of biomarkers of AD and small vessel disease pathology, in a population of older adults at risk for dementia. While longitudinal studies are needed to confirm those findings, they support a direct role of



brain insulin resistance and impaired insulin signaling in the development of cognitive impairment in older adults with diabetes.

## FIGURES

**Figure 1. Conceptual model for the association between diabetes, small vessel disease, neurodegeneration, Alzheimer’s disease biomarkers and cognition – Structural equation model**



Abbreviation: AD, Alzheimer’s disease.

Rectangles represent measured variables, and circles represent latent constructs. Directed arrows represent causal relationships. Bidirectional arrows represent correlations. Standardized regression coefficients estimates are presented. Bold arrows correspond to statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) associations and correlations. Thin grey arrows correspond to non-statistically significant paths ( $p > 0.05$ ). Statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) pathways from diabetes to cognition are identified by blue bold arrows. Directed arrows from the set of adjustment covariates to small vessel disease, neurodegeneration, AD and cognition, as well as residual variances for all variables, are omitted to reduce visual clutter.

\*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$

## TABLES

**Table 1. Indicators for latent biomarker variables**

Latent variables	Indicators
Small vessel disease biomarkers	White matter hyperintensities volume
	Fazekas scale scores for paraventricular white matter hyperintensities
	Fazekas scale scores for deep white matter hyperintensities
Alzheimer's disease biomarkers	Mean brain amyloid uptake
	CSF $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio
	CSF Phosphorylated tau
Neurodegeneration biomarkers	Mean right cortical thickness
	Mean left cortical thickness
	Brain parenchymal fraction
	Hippocampal volume
	Mean brain FDG uptake
	CSF Total tau

**Table 2. Baseline characteristics associated with the availability of FDG-PET, amyloid-PET and CSF data – MEMENTO Study, France (n = 2,288).**

	Available data		P <sup>a</sup>
	No	Yes	
<b>MRI, N</b>	130	2,158	
<b>Cardiovascular history</b>	20 (15.4)	185 (8.6)	0.008
<b>MMSE score</b>	27.4 (2.2)	27.9 (1.9)	0.001
<b>FCSRT total free recall score</b>	24.3 (9.2)	26.1 (8.2)	0.01
<b>FDG-PET, N</b>	919	1,369	
<b>Female sex</b>	649 (66.2)	764 (58.5)	<0.001
<b>Current alcohol consumption</b>			0.01
<b>No</b>	351 (37.0)	400 (30.9)	
<b>≤1d/day</b>	412 (43.4)	604 (46.7)	
<b>&gt;1d/day</b>	186 (19.6)	289 (22.4)	
<b>Dyslipidemia</b>	406 (55.4)	482 (46.6)	<0.001
<b>MMSE score</b>	27.8 (2.0)	28.0 (1.9)	0.04
<b>TMT A (seconds/correct move)</b>	2.1 (1.0)	2.0 (0.9)	0.02
<b>TMT B (seconds/correct move)</b>	5.2 (3.5)	4.9 (3.3)	0.008
<b>Rey complex figure test, 3-minute copy score</b>	14.5 (7.1)	15.6 (6.9)	0.005
<b>Amyloid-PET, N</b>	1,633	655	
<b>Diabetes</b>	201 (12.2)	53 (8.2)	0.007
<b>Dyslipidemia</b>	647 (53.2)	241 (43.8)	<0.001
<b>Clinical Dementia Rating scale</b>			<0.001
<b>0</b>	538 (33.1)	385 (59.0)	
<b>0.5</b>	1086 (66.9)	268 (41.0)	

	Available data		P <sup>a</sup>
	No	Yes	
<b>Depression</b>	670 (41.0)	219 (33.4)	<0.001
<b>MMSE score</b>	27.7 (2.1)	28.3 (1.5)	<0.001
<b>FCSRT total free recall score</b>	25.0 (8.6)	28.3 (6.9)	<0.001
<b>TMT A (seconds/correct move)</b>	2.1 (1.0)	1.9 (0.7)	<0.001
<b>TMT B (seconds/correct move)</b>	5.3 (3.6)	4.5 (2.7)	<0.001
<b>Rey complex figure test, 3-minute copy score</b>	14.7 (7.1)	16.3 (6.6)	<0.001
<b>Verbal fluency, animals (number of words produced)</b>	27.5 (8.8)	30.3 (8.2)	<0.001
<b>CSF, N</b>	1,877	411	
<b>Age (years)</b>	71.3 (8.6)	68.8 (8.8)	<0.001
<b>Female sex</b>	1197 (63.8)	216 (52.6)	<0.001
<b>Living alone</b>	602 (32.4)	101 (24.6)	0.002
<b>Physical activity, MET-hour/week</b>	52.2 (47.2)	59.7 (52.9)	0.01
<b>Clinical Dementia Rating scale</b>			0.02
<b>0</b>	777 (41.6)	146 (35.5)	
<b>0.5</b>	1089 (58.4)	265 (64.5)	
<b>APOE ε4 carrier</b>	501 (28.0)	155 (38.9)	<0.001
<b>MMSE</b>	27.9 (1.9)	27.7 (2.0)	0.001
<b>FCSRT total free recall score</b>	26.3 (8.2)	24.6 (8.8)	<0.001
<b>Verbal fluency, animals (number of words produced)</b>	28.4 (8.7)	27.9 (8.9)	0.04

Abbreviations: FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; MET, metabolic equivalent of task; MMSE, Mini-Mental State Examination; TMT, Trail Making Test.

<sup>a</sup> P-values for comparison using t-tests for quantitative variables and chi-square test or Fisher test for qualitative variables. Comparisons for cognitive tests were adjusted for age, sex and education.

**Table 3. Baseline characteristics according to diabetes – MEMENTO Cohort, France (n = 2,288)**

	Diabetes		P <sup>a</sup>
	No (n = 2,034)	Yes (n = 254)	
<b>Age (years)</b>	70.9 (8.8)	70.8 (7.9)	0.80
<b>Female sex</b>	1,302 (64.0)	111 (43.7)	<0.001
<b>Education</b>			0.02
<b>Low</b>	487 (23.9)	71 (28.0)	
<b>Intermediate</b>	722 (35.5)	103 (40.6)	
<b>High</b>	823 (40.5)	80 (31.5)	
<b>Smoking status</b>			0.05
<b>Never</b>	1,191 (59.0)	137 (54.8)	
<b>Former</b>	676 (33.5)	101 (40.4)	
<b>Current</b>	151 (7.5)	12 (4.8)	
<b>Current alcohol consumption</b>			0.17
<b>No</b>	658 (33.0)	93 (37.8)	
<b>Up to 1 drink/day</b>	918 (46.0)	98 (39.8)	
<b>&gt;1 drink/day</b>	420 (21.0)	55 (22.4)	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>			<0.001
<b>&lt;20</b>	145 (7.3)	6 (2.4)	
<b>20-25</b>	910 (45.7)	68 (27.6)	
<b>25.1-29.9</b>	712 (35.8)	92 (37.4)	
<b>≥30</b>	223 (11.2)	80 (32.5)	
<b>Hypertension</b>	1,135 (59.8)	188 (77.4)	<0.001
<b>Dyslipidemia</b>	761 (48.9)	127 (60.5)	0.002
<b>Self-reported cardiovascular history</b>	156 (7.7)	49 (19.3)	<0.001

<b>Diabetes</b>			
	<b>No</b>	<b>Yes</b>	<b>P<sup>a</sup></b>
	<b>(n = 2,034)</b>	<b>(n = 254)</b>	
<b>Self-reported stroke history</b>	76 (3.7)	16 (6.3)	0.05
<b>Depression</b>	791 (38.9)	98 (38.6)	0.92
<b>APOE ε4 carrier</b>	596 (30.6)	60 (24.6)	0.05
<b>Cognitive tests</b>			
<b>MMSE score</b>	28.0 (1.9)	27.6 (2)	0.03 <sup>b</sup>
<b>FCSRT total free recall score</b>	26.2 (8.4)	24.2 (7.4)	0.03 <sup>b</sup>
<b>TMT A (seconds/correct move)</b>	2.05 (0.94)	2.16 (0.88)	0.02 <sup>c</sup>
<b>TMT B (seconds/correct move)</b>	4.97 (3.39)	5.57 (3.41)	<0.001 <sup>d</sup>
<b>Digit span standardised score</b>	10.0 (3.1)	9.3 (2.9)	0.003 <sup>b</sup>
<b>Rey complex figure test, 3-minute</b>			
<b>copy score</b>	15.1 (7.0)	15.5 (7.0)	0.89 <sup>b</sup>
<b>Verbal fluency, animals (number of</b>			
<b>words produced)</b>	28.5 (8.7)	26.9 (8.7)	0.04 <sup>b</sup>

Missing data: education, 2; smoking status, 20; alcohol consumption, 46; body mass index, 52; hypertension, 148; dyslipidemia, 521; APOE genotype, 98; MMSE, 6; FCSRT, 19; TMT A, 23; TMT B, 96; digit span, 47; Rey complex figure, 163; verbal fluency, 43.

Abbreviations: FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; TMT, Trail Making Test.

<sup>a</sup> P-values for comparison using t-tests for quantitative variables and chi-square test or Fisher test for qualitative variables, except when stated otherwise

<sup>b</sup> P-values for comparison using linear regression modeling adjusted on age, sex and education.

<sup>c</sup> P-value for comparison of log-transformed values of TMT A, adjusted on age, sex and education.

<sup>d</sup> P-value for comparison of log-transformed values of TMT B, adjusted on age, sex and education.

**Table 4. Association between diabetes, biomarkers of small vessel disease, neurodegeneration and Alzheimer's disease, and specific cognitive domains – Structural equation model.**

	Latent variable of memory		Latent variable of executive functioning	
	Standardised estimate (95% CI)	<i>P</i>	Standardised estimate (95% CI)	<i>P</i>
<b>Effect of diabetes on SVD</b>	0.021 (-0.021; 0.063)	0.32	0.022 (-0.019; 0.064)	0.29
<b>Effect of diabetes on AD</b>	0.042 (-0.039; 0.124)	0.31	0.048 (-0.035; 0.131)	0.26
<b>Effect of diabetes on neurodegeneration</b>	0.124 (0.084; 0.163)	<0.001	0.126 (0.087; 0.165)	<0.001
<b>Effect of</b>				
Diabetes on cognition	0.032 (-0.020; 0.083)	0.23	-0.029 (-0.075; 0.016)	0.20
SVD on cognition	-0.119 (-0.181; -0.057)	<0.001	-0.134 (-0.188; -0.080)	<0.001
Neurodegeneration on cognition	-0.713 (-0.932; -0.494)	<0.001	-0.345 (-0.512; -0.178)	<0.001
AD on cognition	-0.074 (-0.294; 0.146)	0.51	-0.073 (-0.239; 0.093)	0.39
<b>Correlation between</b>				
SVD and AD	0.151 (0.063; 0.238)	<0.001	0.144 (0.057; 0.232)	0.001
SVD and neurodegeneration	0.071 (-0.005; 0.147)	0.07	0.052 (-0.024; 0.129)	0.18
AD and neurodegeneration	0.561 (0.364; 0.759)	<0.001	0.551 (0.350; 0.752)	<0.001
<b>Indirect effect of diabetes on cognition</b>				
Through SVD	-0.002 (-0.008; 0.003)	0.34	-0.003 (-0.009; 0.003)	0.30
Through AD	-0.003 (-0.014; 0.008)	0.58	-0.003 (-0.014; 0.007)	0.51
Through neurodegeneration	-0.088 (-0.127; -0.050)	<0.001	-0.043 (-0.069; -0.018)	<0.001
<b>Model fit indices</b>				
Robust CFI	0.856		0.883	
Robust RSMEA (90% CI)	0.065 (0.062; 0.067)		0.062 (0.059 ; 0.064)	

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; CFI, comparative fit index; RSMEA, root mean square error of approximation; SVD, small vessel disease



**Table 5. Association between diabetes, biomarkers and global cognition - Sensitivity analyses.**

	Excluding self-reported history of diabetes		Adding auxiliary variables		Excluding delayed biomarker measurements (>6months)		Using only brain biomarkers as indicators	
	Standardised estimate	P	Standardised estimate	P	Standardised estimate	P	Standardised estimate	P
<b>Effect of diabetes on SVD</b>	0.014 (-0.027; 0.055)	0.51	0.022 (-0.020; 0.064)	0.30	0.029 (-0.013; 0.071)	0.17	0.021 (-0.021; 0.062)	0.33
<b>Effect of diabetes on AD</b>	0.052 (-0.022; 0.126)	0.17	0.034 (-0.047; 0.115)	0.41	-0.002 (-0.121; 0.117)	0.97	0.111 (0.030; 0.191)	0.007
<b>Effect of diabetes on neurodegeneration</b>	0.100 (0.061; 0.138)	<0.001	0.125 (0.087; 0.165)	<0.001	0.123 (0.083; 0.162)	<0.001	0.127 (0.166; 0.088)	<0.001
<b>Effect of</b>								
Diabetes on cognition	0.024 (-0.020; 0.068)	0.29	0.025 (-0.024; 0.073)	0.31	0.026 (-0.032; 0.084)	0.38	0.029 (-0.018; 0.076)	0.23
SVD on cognition	-0.132 (-0.190; -0.075)	<0.001	-0.132 (-0.190; -0.075)	<0.001	-0.142 (-0.200; -0.084)	<0.001	-0.135 (-0.192; -0.079)	<0.001
Neurodegeneration on cognition	-0.662 (-0.859; -0.466)	<0.001	-0.669 (-0.869; -0.470)	<0.001	-0.706 (-1.015; -0.397)	<0.001	-0.632 (-0.507; -0.756)	<0.001
AD on cognition	-0.076 (-0.269; 0.118)	0.44	-0.072 (-0.268; 0.124)	0.47	-0.016 (-0.043; 0.048)	0.93	-0.102 (-0.218; 0.014)	0.08
<b>Correlation between</b>								
SVD and AD	0.149 (0.062; 0.237)	<0.001	0.150 (0.062; 0.238)	<0.001	0.101 (-0.022; 0.225)	0.11	0.149 (0.064; 0.233)	<0.001
SVD and neurodegeneration	0.071 (-0.005; 0.147)	0.07	0.069 (-0.007; 0.146)	0.07	0.059 (-0.020; 0.137)	0.14	0.056 (-0.020; 0.133)	0.15
AD and neurodegeneration	0.569 (0.373; 0.766)	<0.001	0.566 (0.362; 0.771)	<0.001	0.614 (0.253; 0.975)	<0.001	0.281 (0.159; 0.403)	<0.001
<b>Indirect effect (95% CI) of diabetes on cognition</b>								
Through SVD	-0.002 (-0.007; 0.004)	0.52	-0.003 (-0.009; 0.003)	0.32	-0.004 (-0.010; 0.002)	0.19	-0.003 (-0.009; 0.003)	0.34
Through AD	-0.004 (-0.015; 0.008)	0.50	-0.002 (-0.011; 0.006)	0.59	0.000 (-0.002; 0.002)	0.97	-0.011 (-0.026; 0.003)	0.13
Through neurodegeneration	-0.066 (-0.098; -0.034)	<0.001	-0.084 (-0.120; -0.048)	<0.001	-0.086 (-0.133; -0.040)	<0.001	-0.080 (-0.110; -0.050)	<0.001
<b>Model fit indices</b>								
Robust CFI	0.854		0.783		0.857		0.891	
Robust RSMEA (90% CI)	0.062 (0.060-0.064)		0.062 (0.060-0.065)		0.061 (0.059-0.063)		0.060 (0.057-0.062)	

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; CFI, comparative fit index; RSMEA, root mean square error of approximation; SVD, small vessel disease.

## References

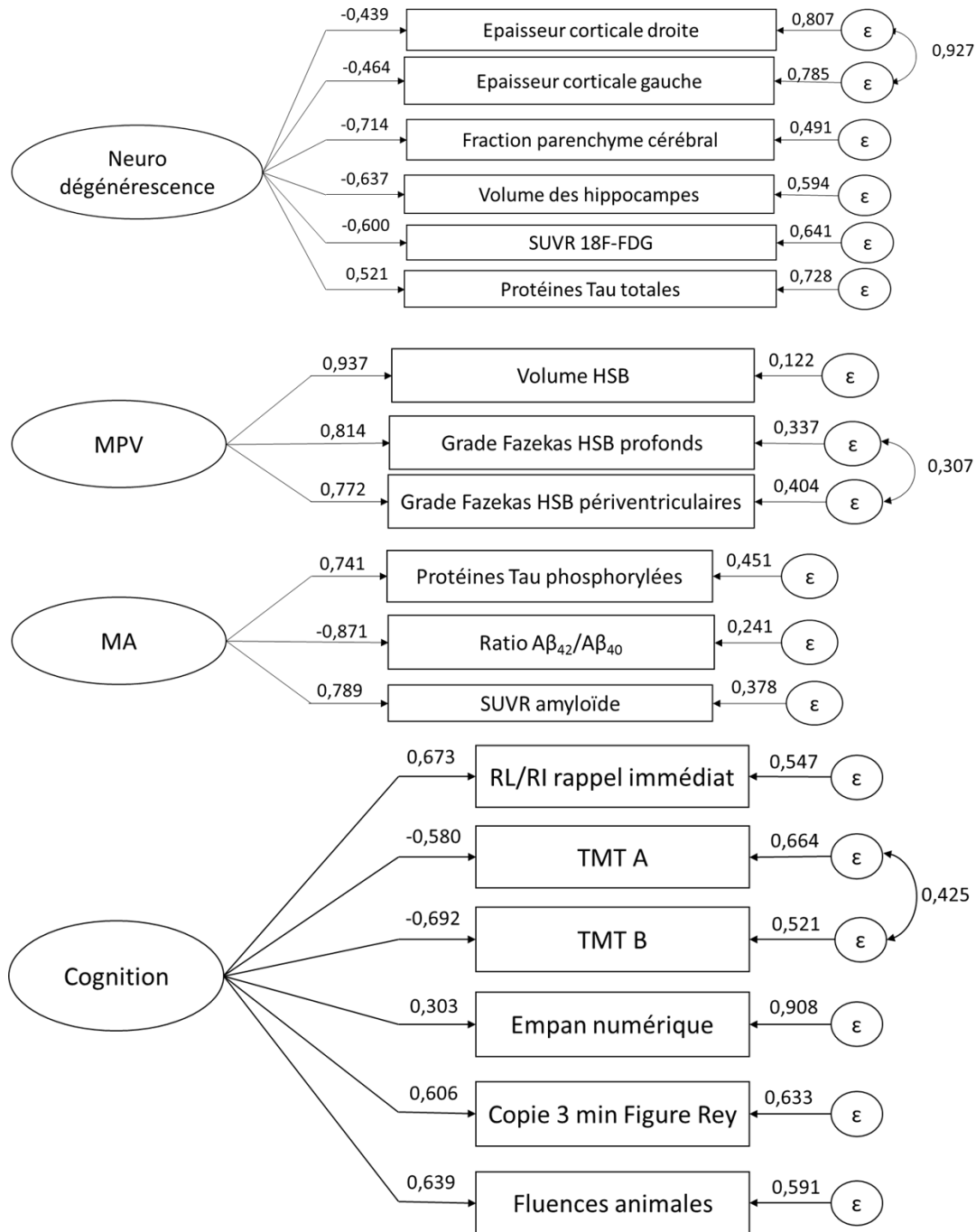
1. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, Arango SM, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300–7.
2. Rawlings AM, Sharrett AR, Albert MS, Coresh J, Windham BG, Power MC, et al. The Association of Late-Life Diabetes Status and Hyperglycemia With Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia: The ARIC Study. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1248–54.
3. Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and Cognition. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(1):101–ix.
4. Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis*. 2015;84:22–38.
5. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604.
6. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):1013–20.
7. Bharadwaj P, Wijesekara N, Liyanapathirana M, Newsholme P, Ittner L, Fraser P, et al. The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid- $\beta$ , Amylin, and Tau Proteins. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(2):421–32.
8. Moran C, Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4036–42.
9. Schneider ALC, Selvin E, Sharrett AR, Griswold M, Coresh J, Jack CR, et al. Diabetes, Prediabetes, and Brain Volumes and Subclinical Cerebrovascular Disease on MRI: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Diabetes Care*. 2017;40(11):1514–21.
10. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):25–33.
11. Roberts RO, Knopman DS, Cha RH, Mielke MM, Pankratz VS, Boeve BF, et al. Diabetes and elevated hemoglobin A1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *J Nucl Med*. 2014;55(5):759–64.
12. Li W, Risacher SL, Huang E, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort. *Neurology*. 2016;87(6):595–600.
13. Moran C, Beare R, Phan TG, Bruce DG, Callisaya ML, Srikanth V, et al. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology*. 2015;85(13):1123–30.
14. Li W, Risacher SL, Gao S, Boehm SL, Elmendorf JS, Saykin AJ. Type 2 diabetes mellitus and cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker amyloid  $\beta$ 1-42 in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative participants. *Alzheimers Dement*. 2018;10:94–8.
15. Qiu C, Sigurdsson S, Zhang Q, Jonsdottir MK, Kjartansson O, Eiriksdottir G, et al. Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: the Age,

- Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Ann Neurol*. 2014;75(1):138–46.
16. Wang R, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Lövdén M, Laukka EJ, Bronge L, et al. Mixed brain lesions mediate the association between cardiovascular risk burden and cognitive decline in old age: A population-based study. *Alzheimers Dement*. 2017;13(3):247–56.
  17. Moran C, Beare R, Wang W, Callisaya M, Srikanth V, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline. *Neurology*. 2019;92(8):e823–30.
  18. Dufouil C, Dubois B, Vellas B, Pasquier F, Blanc F, Hugon J, et al. Cognitive and imaging markers in non-demented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):67.
  19. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412–4.
  20. Hugonot-Diner L. MMS version consensuelle GRECO. In: *La consultation en gériatrie*. Paris: Masson; 2001. p. 13–20.
  21. Wechsler D. Wechsler Memory Scale. New York: Psychological Corp; 1975.
  22. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988;38(6):900–3.
  23. Thurstone LL. Psychophysical analysis. By L. L. Thurstone, 1927. *Am J Psychol*. 1987;100(3–4):587–609.
  24. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol*. 1978;35(6):364–7.
  25. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):203–14.
  26. Operto G, Chupin M, Batrancourt B, Habert M-O, Colliot O, Benali H, et al. CATI: A Large Distributed Infrastructure for the Neuroimaging of Cohorts. *Neuroinformatics*. 2016;14(3):253–64.
  27. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005;26(3):839–51.
  28. Chupin M, Hammers A, Liu RSN, Colliot O, Burdett J, Bardinet E, et al. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *NeuroImage*. 2009;46(3):749–61.
  29. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*. 2006;31(3):968–80.
  30. Samaille T, Fillon L, Cuingnet R, Jouvent E, Chabriat H, Dormont D, et al. Contrast-based fully automatic segmentation of white matter hyperintensities: method and validation. *PLoS One*. 2012;7(11):e48953.
  31. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, Pantoni L, Erkinjuntti T, Scheltens P, et al. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:31–6.
  32. Buchert R, Wilke F, Chakrabarti B, Martin B, Brenner W, Mester J, et al. Adjusted scaling of FDG positron emission tomography images for statistical

- evaluation in patients with suspected Alzheimer's disease. *J Neuroimaging*. 2005;15(4):348–55.
33. Toussaint P-J, Perlberg V, Bellec P, Desarnaud S, Lacomblez L, Doyon J, et al. Resting state FDG-PET functional connectivity as an early biomarker of Alzheimer's disease using conjoint univariate and independent component analyses. *NeuroImage*. 2012;63(2):936–46.
  34. de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, Stella F, Politis A, Leoutsakos J, et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr*. Sep;22(6):984–94.
  35. Sanfilipo MP, Benedict RHB, Zivadinov R, Bakshi R. Correction for intracranial volume in analysis of whole brain atrophy in multiple sclerosis: the proportion vs. residual method. *NeuroImage*. 2004;22(4):1732–43.
  36. Rosseel Y. *lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling*. *J Stat Softw*. 2012;48(1):1–36.
  37. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535–62.
  38. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. [Internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2018. Available from: <https://www.R-project.org/>
  39. Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, Robinson JG, Siddiqui MS, Liu S, et al. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies. *Diabetes Care*. 2013;36(1):90–7.
  40. Moran C, Beare R, Phan T, Starkstein S, Bruce D, Romina M, et al. Neuroimaging and its Relevance to Understanding Pathways Linking Diabetes and Cognitive Dysfunction. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(2):405–19.
  41. Thambisetty M, Jeffrey Metter E, Yang A, Dolan H, Marano C, Zonderman AB, et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and pathological features of Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1167–72.
  42. Benedict C, Grillo CA. Insulin Resistance as a Therapeutic Target in the Treatment of Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art Review. *Front Neurosci*. 2018;12:215.

### 4.3.4. Résultats complémentaires

Les paramètres standardisés du modèle structurel reliant les variables latentes aux variables observées sont présentés sur la **Figure 17** ci-dessous.



**Figure 17. Estimation des paramètres du modèle de mesure - Cohorte MEMENTO.**

Abréviations : MA : maladie d'Alzheimer, MPV : maladie des petits vaisseaux, TMT : Trail Making Test, RL/RI : rappels libres et indicés à 16 items, SUVR : *standardized uptake value ratio*, HSB : hypersignaux de la substance blanche.

## 5. Discussion et conclusion

### 5.1. Discussion méthodologique

Plusieurs défis méthodologiques ont été rencontrés durant les travaux menés dans le cadre de cette thèse.

Tout d'abord, le diabète et la démence sont diagnostiqués à plusieurs dizaines d'années d'intervalle en moyenne, et ils présentent tous deux une période infraclinique pouvant être de plusieurs années. Ainsi, l'étude de la relation causale entre diabète et démence doit pouvoir utiliser des données issues d'études avec un suivi à long terme des participants, comme l'étude 3C. De façon complémentaire, bien que cela n'ait pas été mené dans ce travail de thèse, le croisement des résultats obtenus sur des cohortes menées dans différentes populations d'âge (jeune adulte, mi-vie et âge avancé) permet également d'avancer dans la compréhension des relations temporelles entre diabète et déclin cognitif.

De la même façon, l'étude de la relation causale entre diabète et risque de démence nécessite une évaluation approfondie des biais potentiels. C'est dans ce cadre-là que nous avons souhaité évaluer l'impact du risque compétitif de décès sur la force d'association entre diabète et risque de survenue de démence. De nombreux outils sont disponibles pour essayer de corriger ces biais lors de l'analyse ou quantifier leur impact potentiel. Dans le même travail, nous avons par exemple essayé de corriger un éventuel biais de sélection lié aux données disponibles par une méthode d'imputation multiple, et nous avons utilisé la E-value pour évaluer la vraisemblance d'un biais de confusion résiduelle. Nous n'avons cependant pas pu corriger ou quantifier un éventuel biais de sélection à l'inclusion (participation différentielle, survie sélective) pour ces cohortes de personnes d'âge avancé.

Par ailleurs, nous avons pu étudier les mécanismes potentiels liant diabète et performances cognitives ou démence car nous disposons de nombreuses données de biomarqueurs dans les études 3C et MEMENTO. La collecte de ce type de données nécessite des examens complémentaires parfois contraignant ou coûteux, ainsi qu'un grand travail de standardisation du recueil au début de l'étude et durant celle-ci.

Les analyses réalisées ont intégré de nombreuses données (expositions, facteurs de confusion, médiateurs, et événements d'intérêt). Elles devaient également tenir compte des biais éventuels. Nous avons utilisé des modèles et outils statistiques

complexes permettant de répondre à certains de ces défis, tels que les modèles multi-état et les modèles d'équations structurelles. L'identification et la prise en main des outils statistiques adaptés aux défis méthodologiques rencontrés ont donc constitué un travail important. Cette démarche indispensable à la qualité du travail mené a pu s'appuyer sur un environnement de travail possédant une expertise biostatistique et épidémiologique de haut niveau, grâce aux équipes du centre INSERM UMR 1219 de Bordeaux.

Enfin, les expositions et événements d'intérêt doivent être choisis de façon à refléter la question d'intérêt. Dans le premier travail, l'estimation de la force d'association entre présence d'un diabète et survenue de démence toute cause a permis d'évaluer l'éventuel impact d'une intervention permettant la prévention du diabète. Cela ne renseigne cependant pas sur l'intervention à mettre en place et sur son efficacité. En effet, une intervention de prévention donnée ne permettra pas de prévenir tous les cas de diabète.

Il faut noter que tous les défis rencontrés dans ce travail de thèse peuvent être transposés à d'autres champs de recherche épidémiologique, notamment celui des maladies liées au vieillissement.

## **5.2. Discussion biologique et clinique des résultats**

La survenue d'AVC est une voie par lesquels les facteurs de risque cardiovasculaires, dont le diabète, augmentent le risque de démence (277). L'analyse de médiation menée à partir des données de l'étude 3C (section 4.2) souligne que l'effet du diabète sur le risque de survenue de démence est également médié en partie par la survenue de lésions cérébrovasculaires infracliniques. Ces résultats vont dans le sens des observations précédentes qui avaient lié diabète, lésions cérébrovasculaires infracliniques et cognition (213,268).

Par ailleurs, les analyses de médiation menées (sections 4.2 et 4.3) soulignent aussi l'existence d'une association entre diabète et neurodégénérescence, indépendamment des lésions cérébrovasculaires. La neurodégénérescence joue également un rôle de médiateur dans l'association entre diabète et performances cognitives et entre diabète et risque de survenue de démence. Il faut noter que ces résultats concordants ont été observés dans des populations différentes : population générale âgée sans trouble cognitif à l'inclusion pour l'étude 3C, et population avec troubles cognitifs subjectifs ou légers à l'inclusion dans la cohorte MEMENTO. Le

diabète semble donc jouer un rôle délétère sur la neurodégénérescence à différents moments de l'évolution cognitive. L'identification des mécanismes de l'effet direct du diabète sur la neurodégénérescence pourrait donc permettre la conception d'interventions pouvant avoir un effet bénéfique pour la prévention de la survenue ou de l'aggravation des troubles cognitifs.

L'une des voies d'effet direct du diabète sur la neurodégénérescence pourrait être l'effet de l'insulinorésistance cérébrale sur les lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer. L'insulinorésistance cérébrale favorise en effet l'accumulation extracellulaire de plaques amyloïdes et l'accumulation intracellulaire de dégénérescences neurofibrillaires, qui vont favoriser la neurodégénérescence (189). Cependant, dans l'étude transversale menée à partir des données de la cohorte MEMENTO (section 4.3), le diabète n'était pas associé à une variable latente de biomarqueurs de maladie d'Alzheimer (regroupant biomarqueurs amyloïde et tau du LCR et charge TEP en amyloïde). Le diabète était cependant significativement associé avec une charge cérébrale amyloïde plus élevée. Il semble donc important d'estimer l'effet du diabète sur l'accumulation cérébrale de plaques amyloïdes et l'évolution des fonctions cognitives pour avancer dans la compréhension de la relation causale entre ces processus. Les données collectées dans l'étude MEMENTO-Amyging, avec une mesure répétée de TEP-amyloïde durant le suivi, pourront permettre d'explorer cette question.

Par ailleurs, cette même étude a mis en évidence que l'effet du diabète sur la cognition était médié par la neurodégénérescence indépendamment du niveau des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer. Ce résultat est cohérent avec les connaissances biologiques. En effet, l'insuline exerce en situation physiologique un effet positif sur le cerveau en favorisant la neurogénèse et le fonctionnement synaptique, en diminuant la neuroinflammation, et en favorisant également la perfusion cérébrale par la vasodilatation des capillaires et artérioles (278). L'insulinorésistance cérébrale s'accompagne donc d'une altération des voies métaboliques responsables des propriétés physiologiques de l'insuline, qui pourraient favoriser directement la neurodégénérescence (278). L'effet de l'insulinorésistance cérébrale sur la neurodégénérescence pourrait donc passer d'une part par la promotion des lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer et d'autre part par un effet neurodégénératif propre à la perturbation du métabolisme de l'insuline.



Si cette hypothèse d'un rôle causal de l'insulinorésistance cérébrale sur les modifications cérébrales (lésions de maladie d'Alzheimer et neurodégénérescence) est vraie, alors la correction de l'insulinorésistance cérébrale devrait avoir un impact bénéfique sur la cognition. Parmi les interventions possibles, l'administration intranasale d'insuline pourrait permettre de corriger l'insulinorésistance cérébrale (189). Des données cliniques préliminaires suggèrent que l'administration d'insuline intranasale pourrait présenter des effets bénéfiques sur la cognition, le ralentissement de l'atrophie cérébrale et la connectivité cérébrale, chez des personnes non diabétiques et diabétiques, et avec différents statuts cognitifs (189,279,280). Les analogues du glucagon-like peptide 1 présentent des effets neuroprotecteurs *in vitro* et dans les études précliniques (281). Chez l'homme, un essai clinique randomisé exploratoire chez 38 patients atteints de démence de type Alzheimer n'a pas montré d'effet bénéfique d'un traitement de 6 mois par liraglutide versus placebo sur les fonctions cognitives et l'accumulation cérébrale de protéine  $\beta$ -amyloïde, bien qu'un bénéfice du liraglutide soit suggéré pour la préservation du métabolisme cérébral par rapport au placebo (282). D'autres essais cliniques sont en cours pour évaluer le liraglutide ou d'autres analogues du glucagon-like peptide 1 (NCT03707171, NCT02847403, NCT01843075). Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 auraient également des propriétés neuroprotectrices, notamment en restaurant l'intégrité de la barrière hématoencéphalique et en diminuant le stress oxydatif et la neuroinflammation (283). L'étude CARMELINA-Cog a comparé linagliptine ou placebo, en complément de la prise en charge standard, chez des patients diabétiques avec atteinte cardiovasculaire ou rénale. Dans cette sous-étude menée sur 1 545 participants de l'essai clinique international randomisé en double insu CARMELINA (*Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin*), aucune différence n'a été observée entre linagliptine et placebo pour la survenue d'un déclin cognitif accéléré sur 2,5 ans de suivi (284). Cependant, le taux important d'attrition et la courte durée de suivi pourraient en partie expliquer cette absence d'association. Les résultats d'une sous-étude de l'essai CAROLINA (*Cardiovascular Safety of Linagliptin*) en cours, qui compare le linagliptine à un sulfamide hypoglycémiant sur une durée de 5 ans chez des participants diabétiques, permettront de disposer de données complémentaires sur le bénéfice potentiel pour la cognition (285). Enfin, la metformine, recommandée en première intention dans le traitement médicamenteux du diabète, possède également des propriétés neuroprotectrices : réduction de l'hyperphosphorylation des protéines, du stress oxydatif et de la neuroinflammation (286). Si l'effet de la metformine sur le risque de

déclin cognitif et de démence est incertain d'après les études observationnelles (145–147), deux essais cliniques exploratoires ont suggéré une amélioration de certaines fonctions cognitives chez des patients avec troubles cognitifs légers lors d'un traitement par metformine (287,288). D'autres essais cliniques sont nécessaires pour disposer de preuves robustes sur l'efficacité éventuelle de la metformine ou des autres traitements médicamenteux aux propriétés neuroprotectrices dans la prévention du déclin cognitif et la population à cibler (patients diabétiques ou non diabétiques, statut cognitif).

Un autre mécanisme avancé plus récemment pour lier diabète et modifications cérébrales est le métabolisme de l'amyline, hormone coproduite avec l'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas. L'amyline se fixe au niveau cérébral au récepteur de l'amyline et elle est impliquée en situation physiologique dans la régulation du métabolisme du glucose, la modulation de l'inflammation et possiblement la promotion de la neurogénèse au niveau cérébral (269). L'amyline est une protéine amyloïde qui peut s'agréger quand elle est en trop forte concentration, avec une neurotoxicité prouvée *in vitro* (188). Différentes observations neuropathologiques (existence de dépôts mixtes d'amyline et protéines  $\beta$ -amyloïde au niveau cérébral) ou épidémiologiques pourraient être concordantes avec les hypothèses d'altération du métabolisme cérébral en cas de niveau d'amyline trop bas (associé à l'insulinopénie observée à la phase avancée du diabète) et de promotion de la formation de plaques amyloïdes en cas d'hyperamylinémie (associée à l'hyperinsulinémie observée à la phase précoce du diabète, pour lutter contre l'insulinorésistance débutante) (269,289,290). Le maintien de niveau physiologique d'amyline pourrait donc peut-être permettre de limiter ces mécanismes délétères. Ainsi, plusieurs études précliniques ont suggéré qu'un traitement systémique par amyline ou par un analogue non amyloïdogénique (pramlintide) était associé à une réduction de la charge amyloïde cérébrale et de la neuroinflammation dans des modèles murins (291,292). Le pramlintide est autorisé aux Etats-Unis pour le traitement des patients diabétiques en complément de l'insuline, et l'évaluation de son impact sur la charge amyloïde et la fonction cognitive des patients diabétiques semble intéressante à l'avenir.

### 5.3. Impact pour la santé publique

Dans le premier travail présenté (section 4.1), nous avons montré que la population diabétique âgée présente un risque important de démence, qui survient en moyenne de 2 à 3 ans plus tôt que pour les personnes âgées non diabétiques. Ces résultats soulignent l'impact maximal que pourrait avoir une intervention permettant de prévenir la survenue de diabète et l'importance d'identifier des interventions efficaces de réduction du risque de démence associé au diabète.

Jusqu'à présent, les analyses secondaires d'essais cliniques évaluant une stratégie de contrôle glycémique strict, visant à la prévention des complications de l'hyperglycémie chronique – lésions cardiovasculaires et cérébrovasculaires au premier plan – n'ont apporté aucune preuve d'effet sur le déclin cognitif (255). Ceci peut s'expliquer en partie par l'effet délétère des hypoglycémies secondaires associées. Si d'autres cibles d'intervention médicamenteuses sont en cours d'exploration (cf. section 5.2), ce constat amène à envisager des interventions plus précoces susceptibles d'avoir un plus grand impact : dépistage ou prévention du diabète. L'intérêt du dépistage généralisé du diabète en population générale reste incertain pour la réduction des complications et de la mortalité cardiovasculaires (293,294). En revanche, un dépistage du diabète est recommandé chez les individus à risque de diabète pour permettre un diagnostic précoce afin de prévenir le développement des complications (52). L'évaluation de l'impact d'un dépistage du diabète sur le risque de survenue de démence semble donc une piste de recherche avec un impact de santé publique potentiellement majeur. Les résultats de nombreuses études interventionnelles montrent que des programmes visant à augmenter l'activité physique, améliorer l'alimentation, et réduire la prévalence de l'obésité permettent de diminuer l'incidence du diabète (51,68,69). L'impact en vie réelle de ce type de programmes devrait être évalué afin de prendre en compte les difficultés d'acceptation et de persistance des modifications des comportements de vie par rapport aux essais cliniques. De plus, ce type de programme pouvant avoir un effet bénéfique sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire et la mortalité cardiovasculaire, l'impact sur la prévalence et l'incidence de la démence mériterait d'être évalué.

Enfin, dans l'éventualité où le lien entre diabète et troubles cognitifs n'est pas causal, leur association est fréquente et augmente le risque des complications liées au traitement antidiabétique (hypoglycémie sévère ou hyperglycémies fréquentes). Les

recommandations de prise en charge du diabète ont ainsi évolué pour tenir compte de ce risque et promeuvent le dépistage des troubles cognitifs chez les personnes âgées diabétiques, et une adaptation du traitement du diabète et de l'objectif de contrôle glycémique aux capacités cognitives de chaque individu, afin de minimiser les risques associés au traitement antidiabétique (295).

## **5.4. Conclusion et perspectives**

Dans ce travail de thèse, nous avons confirmé que le diabète était un facteur de risque de démence, et que les personnes âgées diabétiques présentaient une espérance de vie sans démence plus courte de 2 à 3 ans, après prise en compte du risque compétitif de démence. Nous avons également exploré les modifications cérébrales pouvant expliquer le lien entre diabète, cognition basse et risque de démence. Les résultats des analyses de médiation menées sont cohérents avec les connaissances biologiques sur les voies d'action connues et supposées du diabète, et permettent de suggérer que les mécanismes liant directement diabète et neurodégénérescence jouent un rôle important dans la survenue des troubles cognitifs et de la démence chez les personnes âgées diabétiques.

L'ensemble des travaux menés dans ce travail de thèse seront valorisés. Un article scientifique concernant l'analyse de médiation réalisée dans la cohorte MEMENTO (section 4.3) est écrit et prêt pour soumission à *Neurology*. Un article scientifique concernant l'analyse de médiation réalisée dans l'étude 3C (section 4.2) sera rédigé et soumis pour publication (par exemple, *Annals of Neurology*).

Plusieurs travaux sont envisagés à partir des données des participants de la cohorte MEMENTO. Les associations longitudinales entre diabète et évolution des atteintes cérébrales (neurodégénérescence, lésions spécifiques de maladie d'Alzheimer, lésions cérébrovasculaires), ainsi que le rôle médiateur de ces dernières dans le déclin cognitif, pourront être estimées à partir des données de suivi de la cohorte MEMENTO et de la sous-étude MEMENTO-Amyging.

L'estimation des relations entre un score de risque génétique d'insulinorésistance (296), les biomarqueurs cérébraux et le déclin cognitif pourrait permettre d'explorer de façon spécifique le rôle causal de l'insulinorésistance dans le déclin cognitif et les éventuels mécanismes impliqués.

## Références

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA; 2013.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
4. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014 - Dementia and Risk Reduction. London: Alzheimer's Disease International; 2014.
5. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2013;80(6):1347-58.
6. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505-17.
7. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.
8. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997;18(4):351-7.
9. Haroutunian V, Schnaider-Beeri M, Schmeidler J, Wysocki M, Purohit DP, Perl DP, et al. Role of the neuropathology of Alzheimer disease in dementia in the oldest-old. *Arch Neurol*. 2008;65(9):1211-7.
10. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1698-706.
11. Chui HC, Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):21.
12. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69(24):2197-204.
13. James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA*. 2012;307(17):1798-800.
14. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):934-43.

15. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, Nation DA, Schneider LS, Chui HC, et al. Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):158-67.
16. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1672-82.
17. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004;3(1):19-28.
18. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-72.
19. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet*. 2015;386(10004):1683-97.
20. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
21. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-734.
22. GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(1):88-106.
23. World Bank Country and Lending Groups. The World Bank; 2015.
24. Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):116-24.
25. Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*. 2012;78(19):1456-63.
26. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016;374(6):523-32.
27. Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A, et al. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement*. 2016;12(3):272-80.
28. Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, et al. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology*. 2017;88(20):1925-32.
29. Cao J, Hou J, Ping J, Cai D. Advances in developing novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):64.
30. Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

31. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):241-52.
32. Rasmussen KL, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Absolute 10-year risk of dementia by age, sex and APOE genotype: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2018;190(35):E1033-41.
33. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
34. Xu H, Yang R, Qi X, Dintica C, Song R, Bennett DA, et al. Association of Lifespan Cognitive Reserve Indicator With Dementia Risk in the Presence of Brain Pathologies. *JAMA Neurol.* 2019 [Epub ahead of print].
35. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):1006-12.
36. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, Dugravot A, Akbaraly T, Britton A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 2018;362:k2927.
37. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzing M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):1.
38. Schwarzing M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, QalyDays Study Group. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2018;3(3):e124-32.
39. Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, Sabia S, Nyberg ST, Alfredsson L, et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ.* 2019;365:11495.
40. Cao L, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Zhu X-C, Lu H, et al. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2016;53(9):6144-54.
41. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1006-15.
42. Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement.* 2017;8:165-78.
43. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, Abell J, Ebmeier K, Kivimäki M, et al. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):712-8.
44. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolk RP, et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2015;22:39-57.

45. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-63.
46. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T, World Wide Fingers Network. World Wide Fingers will advance dementia prevention. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):27.
47. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen J-W, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10046):797-805.
48. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(5):377-89.
49. Simon D. Épidémiologie du diabète. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2016;13(4):1-19 [Article 10-366-B-10]
50. Amouyal C, Mosbah H, Andreelli F. Contrôle de l'homéostasie glucidique et exploration de l'insulinosécrétion. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2018;16(1):1-13 [Article 10-361-A-10].
51. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 2017*, 8th edn. [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. Disponible sur: <http://www.diabetesatlas.org>
52. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239-51.
53. World Health Organization. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. Geneva: World Health Organization; 2006 p. 21-7.
54. World Health Organization. *Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organization; 2011.
55. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S13-27.
56. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 09 2016;387(10027):1513-30.
57. Raccach D. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2003:1-10 [Article 10-366-I-10]
58. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.



59. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
60. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720-32.
61. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514-23.
62. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16.
63. International Diabetes Federation. Access to Medicines and Supplies for People with Diabetes. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2016.
64. Salas A, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. The Prevalence, Correlates, Detection and Control of Diabetes among Older People in Low and Middle Income Countries. A 10/66 Dementia Research Group Population-Based Survey. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149616.
65. GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Diabetes and Chronic Kidney Disease Collaborators. Diabetes mellitus and chronic kidney disease in the Eastern Mediterranean Region: findings from the Global Burden of Disease 2015 study. *Int J Public Health*. 2018;63(Suppl 1):177-86.
66. India State-Level Disease Burden Initiative Diabetes Collaborators. The increasing burden of diabetes and variations among the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990-2016. *Lancet Glob Health*. 2018;6(12):e1352-62.
67. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018;41(5):963-70.
68. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014;383(9933):1999-2007.
69. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(7):529-42.
70. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. 2017;11(6):577-93.
71. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73-85.

72. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4169.
73. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-803.
74. Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Paris: Haute Autorité de Santé; 2013.
75. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(3):278-91.
76. Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(3):246-55.
77. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591-604.
78. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74.
79. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42(5):484-91.
80. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):640-50.
81. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, Arango SM, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300-7.
82. Mayeda ER, Haan MN, Yaffe K, Kanaya AM, Neuhaus J. Does type 2 diabetes increase rate of cognitive decline in older Mexican Americans? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015;29(3):206-12.
83. Fan Y-C, Hsu J-L, Tung H-Y, Chou C-C, Bai C-H. Increased dementia risk predominantly in diabetes mellitus rather than in hypertension or hyperlipidemia: a population-based cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):7.
84. Salinas RM, Hiriart M, Acosta I, Sosa AL, Prince MJ. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for dementia in a Mexican population. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1234-9.
85. Zilkens RR, Davis WA, Spilsbury K, Semmens JB, Bruce DG. Earlier age of dementia onset and shorter survival times in dementia patients with diabetes. *Am J Epidemiol*. 2013;177(11):1246-54.

86. Davis WA, Zilkens RR, Starkstein SE, Davis TME, Bruce DG. Dementia onset, incidence and risk in type 2 diabetes: a matched cohort study with the Fremantle Diabetes Study Phase I. *Diabetologia*. 2017;60(1):89-97.
87. Díaz-Venegas C, Schneider DC, Myrskylä M, Mehta NK. Life expectancy with and without cognitive impairment by diabetes status among older Americans. *PloS One*. 2017;12(12):e0190488.
88. Proitsi P, Lupton MK, Velayudhan L, Hunter G, Newhouse S, Lin K, et al. Alleles that increase risk for type 2 diabetes mellitus are not associated with increased risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35(12):2883.e3-2883.e10.
89. Østergaard SD, Mukherjee S, Sharp SJ, Proitsi P, Lotta LA, Day F, et al. Associations between Potentially Modifiable Risk Factors and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001841.
90. Walter S, Marden JR, Kubzansky LD, Mayeda ER, Crane PK, Chang S-C, et al. Diabetic Phenotypes and Late-Life Dementia Risk: A Mechanism-specific Mendelian Randomization Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(1):15-20.
91. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Narayan KM, et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):174-80.
92. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61(5):661-6.
93. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH, Atherosclerosis Risk in Communities Study Brain MRI Study. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimers Dement*. 2009;5(3):207-14.
94. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol*. 2012;69(9):1170-5.
95. Spauwen PJJ, Köhler S, Verhey FRJ, Stehouwer CDA, van Boxtel MPJ. Effects of Type 2 Diabetes on 12-Year Cognitive Change. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1554-61.
96. Mayeda ER, Haan MN, Neuhaus J, Yaffe K, Knopman DS, Sharrett AR, et al. Type 2 diabetes and cognitive decline over 14 years in middle-aged African Americans and whites: the ARIC Brain MRI Study. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3-4):220-7.
97. van den Berg E, de Craen AJM, Biessels GJ, Gussekloo J, Westendorp RGJ. The impact of diabetes mellitus on cognitive decline in the oldest of the old: a prospective population-based study. *Diabetologia*. 2006;49(9):2015-23.
98. Comijs HC, Kriegsman DMW, Dik MG, Deeg DJH, Jonker C, Stalman WAB. Somatic chronic diseases and 6-year change in cognitive functioning among older persons. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(2):191-6.
99. Nooyens ACJ, Baan CA, Spijkerman AMW, Verschuren WMM. Type 2 Diabetes and Cognitive Decline in Middle-Aged Men and Women. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1964-9.

100. Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, Elbaz A, Brunner EJ, Kivimäki M, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(3):228-35.
101. Wu Q, Tchetgen EJT, Osypuk T, Weuve J, White K, Mujahid M, et al. Estimating the Cognitive Effects of Prevalent Diabetes, Recent Onset Diabetes, and the Duration of Diabetes among Older Adults. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;39(3-4):239-49.
102. Marden JR, Mayeda ER, Tchetgen EJT, Kawachi I, Glymour MM. High Hemoglobin A1c and Diabetes Predict Memory Decline in the Health and Retirement Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31(1):48-54.
103. Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xie W. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia.* 2018;61(4):839-48.
104. Bangen KJ, Gu Y, Gross AL, Schneider BC, Skinner JC, Benitez A, et al. Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Change in a Multiethnic Elderly Cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(6):1075-83.
105. Palta P, Carlson MC, Crum RM, Colantuoni E, Sharrett AR, Yasar S, et al. Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(1):123-30.
106. Weuve J, Tchetgen Tchetgen EJ, Glymour MM, Beck TL, Aggarwal NT, Wilson RS, et al. Accounting for bias due to selective attrition: the example of smoking and cognitive decline. *Epidemiol.* 2012;23(1):119-28.
107. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang M-X, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2007;64(4):570-5.
108. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Baertlein L, et al. Association of diabetes with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2014;10(1):18-26.
109. Rawlings AM, Sharrett AR, Albert MS, Coresh J, Windham BG, Power MC, et al. The Association of Late-Life Diabetes Status and Hyperglycemia With Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia: The ARIC Study. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1248-54.
110. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2015;172(4):323-34.
111. Li J-Q, Tan L, Wang H-F, Tan M-S, Tan L, Xu W, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(5):476-84.
112. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018;53(11):1149-60.

113. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1246-54.
114. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, Tapia AL, DavisThomas S, Windham BG, et al. Midlife vascular risk factors and midlife cognitive status in relation to prevalence of mild cognitive impairment and dementia in later life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzheimers Dement.* 2018;14(11):1406-15.
115. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):785-93.
116. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology.* 2001;56(1):42-8.
117. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology.* 2005;64(2):277-81.
118. Cholerton B, Omidpanah A, Verney SP, Nelson LA, Baker LD, Suchy-Dicey A, et al. Type 2 diabetes and later cognitive function in older American Indians: The Strong Heart Study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(7):1050-7.
119. Bangen KJ, Beiser A, Delano-Wood L, Nation DA, Lamar M, Libon DJ, et al. APOE genotype modifies the relationship between midlife vascular risk factors and later cognitive decline. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(8):1361-9.
120. Kaffashian S, Dugravot A, Brunner EJ, Sabia S, Ankri J, Kivimäki M, et al. Midlife stroke risk and cognitive decline: a 10-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *Alzheimers Dement.* 2013;9(5):572-9.
121. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA.* 1999;281(21):2005-12.
122. Davis TME, Brown SGA, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2240-7.
123. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Foster JK, et al. Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(2):241-8.
124. Parikh NM, Morgan RO, Kunik ME, Chen H, Aparasu RR, Yadav RK, et al. Risk factors for dementia in patients over 65 with diabetes. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(7):749-57.
125. Haroon NN, Austin PC, Shah BR, Wu J, Gill SS, Booth GL. Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1868-75.

126. Samaras K, Lutgers HL, Kochan NA, Crawford JD, Campbell LV, Wen W, et al. The impact of glucose disorders on cognition and brain volumes in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study. *Age Dordr.* 2014;36(2):977-93.
127. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose Levels and Risk of Dementia. *N Engl J Med.* 2013;369(6):540-8.
128. Xu WL, Strauss E von, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2009;52(6):1031-9.
129. Ravona-Springer R, Heymann A, Schmeidler J, Moshier E, Godbold J, Sano M, et al. Trajectories in Glycemic Control over Time Are Associated with Cognitive Performance in Elderly Subjects with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE.* 2014;9(6):e97384.
130. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, Morling JR, McLachlan S, Frier BM, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in older people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2015;58(7):1637-45.
131. Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, Ballew SH, Deal JA, Selvin E. Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline. *Diabetes Care.* 2017;40(7):879-86.
132. Li T-C, Yang C-P, Tseng S-T, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, et al. Visit-to-Visit Variations in Fasting Plasma Glucose and HbA1c Associated With an Increased Risk of Alzheimer Disease: Taiwan Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1210-7.
133. Lee S-H, Han K, Cho H, Park Y-M, Kwon H-S, Kang G, et al. Variability in metabolic parameters and risk of dementia: a nationwide population-based study. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):110.
134. Ding J, Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM, Deary IJ, Fowkes FGR, et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes.* 2010;59(11):2883-9.
135. Hugenschmidt CE, Lovato JF, Ambrosius WT, Bryan RN, Gerstein HC, Horowitz KR, et al. The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3244-52.
136. Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM. Mid-life predictors of cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: the Fremantle Diabetes Study. *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 3:S63-70.
137. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):183-90.
138. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Quesenberry CP, Whitmer RA. Severe diabetic retinal disease and dementia risk in type 2 diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 3:S109-117.

139. Dumitrascu OM, Demaerschalk BM, Valencia Sanchez C, Almader-Douglas D, O'Carroll CB, Aguilar MI, et al. Retinal Microvascular Abnormalities as Surrogate Markers of Cerebrovascular Ischemic Disease: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(7):1960-8.
140. Sanahuja J, Alonso N, Diez J, Ortega E, Rubinat E, Traveset A, et al. Increased Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Retinopathy. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1614-20.
141. Barzilay JI, Lovato JF, Murray AM, Williamson J, Ismail-Beigi F, Karl D, et al. Albuminuria and cognitive decline in people with diabetes and normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(11):1907-14.
142. West NA, Windham BG, Knopman DS, Shibata DK, Coker LH, Mosley TH. Neuroimaging findings in midlife and risk of late-life dementia over 20 years of follow-up. *Neurology.* 2019;92(9):e917-23.
143. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, Morling JR, Williamson RM, Nee LD, et al. Clinical and subclinical macrovascular disease as predictors of cognitive decline in older patients with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2779-86.
144. Kuźma E, Lourida I, Moore SF, Levine DA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2018;14(11):1416-26.
145. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(4):1225-36.
146. Wennberg AMV, Hagen CE, Edwards K, Roberts RO, Machulda MM, Knopman DS, et al. Association of antidiabetic medication use, cognitive decline, and risk of cognitive impairment in older people with type 2 diabetes: Results from the population-based Mayo Clinic Study of Aging. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(8):1114-1120.
147. Weinstein G, Davis-Plourde KL, Conner S, Himali JJ, Beiser AS, Lee A, et al. Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: Pooled analysis from 5 cohorts. *PloS One.* 2019;14(2):e0212293.
148. Hsu C-C, Wahlqvist ML, Lee M-S, Tsai H-N. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(3):485-93.
149. Lin C-H, Sheu WH-H. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med.* 2013;273(1):102-10.
150. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000563.
151. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep.* 2018;18(8):53.

152. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013;173(14):1300-6.
153. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, Gross AL, Huang ES, Sharrett AR, et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia.* 2018;61(9):1956-65.
154. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009;301(15):1565-72.
155. Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of Hypoglycemia With Subsequent Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(8):1110-6.
156. Sheen Y-J, Sheu WHH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:279-87.
157. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(2):135-41.
158. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
159. Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, Dyal L, Hancu N, Hildebrandt P, et al. Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):562-72.
160. Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, Silver S, Kong J, Eimicke JP, et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(6):445-9.
161. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):969-77.
162. Murray AM, Hsu F-C, Williamson JD, Bryan RN, Gerstein HC, Sullivan MD, et al. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial. *Diabetologia.* 2017;60(1):69-80.
163. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2011;378(9786):156-67.
164. Koekkoek PS, Ruis C, van den Donk M, Biessels GJ, Gorter KJ, Kappelle LJ, et al. Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes--the ADDITION-Netherlands study: a cluster-randomized trial. *J Neurol Sci.* 2012;314(1-2):71-7.



165. Rapp SR, Luchsinger JA, Baker LD, Blackburn GL, Hazuda HP, Demos-McDermott KE, et al. Effect of a Long-Term Intensive Lifestyle Intervention on Cognitive Function: Action for Health in Diabetes Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(5):966-72.
166. Espeland MA, Luchsinger JA, Baker LD, Neiberg R, Kahn SE, Arnold SE, et al. Effect of a long-term intensive lifestyle intervention on prevalence of cognitive impairment. *Neurology.* 2017;88(21):2026-35.
167. Luchsinger JA, Lehtisalo J, Lindström J, Ngandu T, Kivipelto M, Ahtiluoto S, et al. Cognition in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;108(3):e63-66.
168. Luchsinger JA, Ma Y, Christophi CA, Florez H, Golden SH, Hazuda H, et al. Metformin, Lifestyle Intervention, and Cognition in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2017;40(7):958-65.
169. Ronnema E, Zethelius B, Sundelof J, Sundstrom J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, et al. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2008;71(14):1065-71.
170. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama Study. *Neurology.* 2011;77(12):1126-34.
171. Neergaard JS, Dragsbæk K, Hansen HB, Henriksen K, Christiansen C, Karsdal MA. Late-Life Risk Factors for All-Cause Dementia and Differential Dementia Diagnoses in Women: A Prospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3112.
172. Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes.* 2007;56(1):211-6.
173. Peila R, Rodriguez BL, White LR, Launer LJ. Fasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American men. *Neurology.* 2004;63(2):228-33.
174. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63(7):1187-92.
175. Schrijvers EMC, Witteman JCM, Sijbrands EJG, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology.* 2010;75(22):1982-7.
176. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology.* 2004;63(4):658-63.
177. Ravona-Springer R, Moshier E, Schmeidler J, Godbold J, Akrivos J, Rapp M, et al. Changes in glycemic control are associated with changes in cognition in non-diabetic elderly. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(2):299-309.
178. Marseglia A, Dahl Aslan AK, Fratiglioni L, Santoni G, Pedersen NL, Xu W. Cognitive Trajectories of Older Adults With Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(3):400-6.

179. Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):25-33.
180. Cohen-Manheim I, Sinnreich R, Doniger GM, Simon ES, Pinchas-Mizrachi R, Kark JD. Fasting plasma glucose in young adults free of diabetes is associated with cognitive function in midlife. *Eur J Public Health.* 2018;28(3):496-503.
181. Xu W, Caracciolo B, Wang H-X, Winblad B, Bäckman L, Qiu C, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes.* 2010;59(11):2928-35.
182. Young SE, Mainous AG, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and Cognitive Decline in a Middle-Aged Cohort. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2688-93.
183. Ekblad LL, Rinne JO, Puukka P, Laine H, Ahtiluoto S, Sulkava R, et al. Insulin Resistance Predicts Cognitive Decline: An 11-Year Follow-up of a Nationally Representative Adult Population Sample. *Diabetes Care.* 2017;40(6):751-8.
184. Kong SH, Park YJ, Lee J-Y, Cho NH, Moon MK. Insulin Resistance is Associated with Cognitive Decline Among Older Koreans with Normal Baseline Cognitive Function: A Prospective Community-Based Cohort Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):650.
185. Moran C, Beare R, Phan T, Starkstein S, Bruce D, Romina M, et al. Neuroimaging and its Relevance to Understanding Pathways Linking Diabetes and Cognitive Dysfunction. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(2):405-19.
186. Umemura T, Kawamura T, Hotta N. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. *J Diabetes Investig.* 2017;8(2):134-48.
187. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019;18(7):684-96.
188. Bharadwaj P, Wijesekara N, Liyanapathirana M, Newsholme P, Ittner L, Fraser P, et al. The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid- $\beta$ , Amylin, and Tau Proteins. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(2):421-32.
189. Benedict C, Grillo CA. Insulin Resistance as a Therapeutic Target in the Treatment of Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art Review. *Front Neurosci.* 2018;12:215.
190. Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and Cognition. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(1):101-ix.
191. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Li Y, Arnold SE, Wang Z, et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology.* 2006;67(11):1960-5.
192. Abner EL, Nelson PT, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Woltjer RL, et al. Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement.* 2016;12(8):882-9.
193. Pruzin JJ, Schneider JA, Capuano AW, Leurgans SE, Barnes LL, Ahima RS, et al. Diabetes, Hemoglobin A1C, and Regional Alzheimer Disease and Infarct Pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31(1):41-7.

194. Alafuzoff I, Aho L, Helisalmi S, Mannermaa A, Soininen H. Beta-amyloid deposition in brains of subjects with diabetes. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009;35(1):60-8.
195. Thambisetty M, Jeffrey Metter E, Yang A, Dolan H, Marano C, Zonderman AB, et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and pathological features of Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1167-72.
196. Malek-Ahmadi M, Beach T, Obradov A, Sue L, Belden C, Davis K, et al. Increased Alzheimer's disease neuropathology is associated with type 2 diabetes and ApoE ε.4 carrier status. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(6):654-9.
197. Dos Santos Matioli MNP, Suemoto CK, Rodriguez RD, Farias DS, da Silva MM, Leite REP, et al. Diabetes is Not Associated with Alzheimer's Disease Neuropathology. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(3):1035-43.
198. Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(1):1-14.
199. Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, Woltjer R, Montine TJ, et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol.* 2009;66(3):315-22.
200. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology.* 2010;75(13):1195-202.
201. Moran C, Phan TG, Chen J, Blizzard L, Beare R, Venn A, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4036-42.
202. Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, Robinson JG, Siddiqui MS, Liu S, et al. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies. *Diabetes Care.* 2013;36(1):90-7.
203. Kooistra M, Geerlings MI, Mali WPTM, Vincken KL, van der Graaf Y, Biessels GJ, et al. Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study. *J Neurol Sci.* 2013;332(1-2):69-74.
204. Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes.* 2014;63(7):2244-52.
205. Moran C, Beare R, Phan TG, Bruce DG, Callisaya ML, Srikanth V, et al. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology.* 2015;85(13):1123-30.
206. Weinstein G, Maillard P, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Wolf PA, et al. Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults. *Neurology.* 2015;84(23):2329-37.
207. Li W, Risacher SL, Huang E, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort. *Neurology.* 2016;87(6):595-600.

208. Raffield LM, Cox AJ, Freedman BI, Hugenschmidt CE, Hsu F-C, Wagner BC, et al. Analysis of the relationships between type 2 diabetes status, glycemic control, and neuroimaging measures in the Diabetes Heart Study Mind. *Acta Diabetol.* 2016;53(3):439-47.
209. Schneider ALC, Selvin E, Sharrett AR, Griswold M, Coresh J, Jack CR, et al. Diabetes, Prediabetes, and Brain Volumes and Subclinical Cerebrovascular Disease on MRI: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Diabetes Care.* 2017;40(11):1514-21.
210. de Bresser J, Tiehuis AM, van den Berg E, Reijmer YD, Jongen C, Kappelle LJ, et al. Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1309-14.
211. van Elderen SGC, de Roos A, de Craen AJM, Westendorp RGJ, Blauw GJ, Jukema JW, et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. *Neurology.* 2010;75(11):997-1002.
212. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology.* 2011;77(5):461-8.
213. Qiu C, Sigurdsson S, Zhang Q, Jonsdottir MK, Kjartansson O, Eiriksdottir G, et al. Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Ann Neurol.* 2014;75(1):138-46.
214. Knopman DS, Penman AD, Catellier DJ, Coker LH, Shibata DK, Sharrett AR, et al. Vascular risk factors and longitudinal changes on brain MRI: the ARIC study. *Neurology.* 2011;76(22):1879-85.
215. Larsson SC, Scott RA, Traylor M, Langenberg CC, Hindy G, Melander O, et al. Type 2 diabetes, glucose, insulin, BMI, and ischemic stroke subtypes Mendelian randomization study. *Neurology.* 2017;89(5):454-60.
216. Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. Cerebrovascular disease in diabetes mellitus: the role of carotid intima-media thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(9):667-73.
217. Bertoni AG, Kramer H, Watson K, Post WS. Diabetes and Clinical and Subclinical CVD. *Glob Heart.* 2016;11(3):337-42.
218. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22.
219. Tsigoulis G, Vemmos K, Papamichael C, Spengos K, Daffertshofer M, Cimboneriu A, et al. Common carotid arterial stiffness and the risk of ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2006;13(5):475-81.
220. Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circ Res.* 2017;120(3):502-13.

221. van Agtmaal MJM, Houben AJHM, de Wit V, Henry RMA, Schaper NC, Dagnelie PC, et al. Prediabetes Is Associated With Structural Brain Abnormalities: The Maastricht Study. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2535-43.
222. Liu J, Rutten-Jacobs L, Liu M, Markus HS, Traylor M. Causal Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Cerebral Small Vessel Disease: A Mendelian Randomization Analysis. *Stroke*. 2018;49(6):1325-31.
223. Dickie DA, Ritchie SJ, Cox SR, Sakka E, Royle NA, Aribisala BS, et al. Vascular risk factors and progression of white matter hyperintensities in the Lothian Birth Cohort 1936. *Neurobiol Aging*. 2016;42:116-23.
224. Reitz C, Guzman VA, Narkhede A, DeCarli C, Brickman AM, Luchsinger JA. Relation of Dysglycemia to Structural Brain Changes in a Multiethnic Elderly Cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):277-85.
225. Gutierrez J, Rundek T, Ekind MSV, Sacco RL, Wright CB. Perivascular spaces are associated with atherosclerosis: an insight from the Northern Manhattan Study. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(9):1711-6.
226. Bouvy WH, Zwanenburg JJM, Reinink R, Wisse LEM, Luijten PR, Kappelle LJ, et al. Perivascular spaces on 7 Tesla brain MRI are related to markers of small vessel disease but not to age or cardiovascular risk factors. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(10):1708-17.
227. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38.
228. Alber J, Alladi S, Bae H-J, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement*. 2019;5:107-17.
229. Cui Y, Liang X, Gu H, Hu Y, Zhao Z, Yang X-Y, et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction. *Brain Imaging Behav*. 2017;11(5):1248-57.
230. Bangen KJ, Werhane ML, Weigand AJ, Edmonds EC, Delano-Wood L, Thomas KR, et al. Reduced Regional Cerebral Blood Flow Relates to Poorer Cognition in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:270.
231. Janelidze S, Hertze J, Nägga K, Nilsson K, Nilsson C, Swedish BioFINDER Study Group, et al. Increased blood-brain barrier permeability is associated with dementia and diabetes but not amyloid pathology or APOE genotype. *Neurobiol Aging*. 2017;51:104-12.
232. Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLulich A, Deary IJ, Marshall I. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):70-6.
233. Power MC, Tingle JV, Reid RI, Huang J, Sharrett AR, Coresh J, et al. Midlife and Late-Life Vascular Risk Factors and White Matter Microstructural Integrity: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).

234. Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, Simonson DC, Shenton ME, McCartney RL, et al. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(9):2375-9.
235. Cui Y, Jiao Y, Chen Y-C, Wang K, Gao B, Wen S, et al. Altered spontaneous brain activity in type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study. *Diabetes*. 2014;63(2):749-60.
236. Cui Y, Jiao Y, Chen H-J, Ding J, Luo B, Peng C-Y, et al. Aberrant functional connectivity of default-mode network in type 2 diabetes patients. *Eur Radiol*. 2015;25(11):3238-46.
237. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol*. 2011;68(1):51-7.
238. Roberts RO, Knopman DS, Cha RH, Mielke MM, Pankratz VS, Boeve BF, et al. Diabetes and elevated hemoglobin A1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *J Nucl Med*. 2014;55(5):759-64.
239. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, et al. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):1013-20.
240. Li W, Risacher SL, Gao S, Boehm SL, Elmendorf JS, Saykin AJ. Type 2 diabetes mellitus and cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker amyloid  $\beta$ 1-42 in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative participants. *Alzheimers Dement*. 2018;10:94-8.
241. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Lowe VJ, Graff-Radford J, et al. Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample. *Ann Neurol*. 2017;82(5):706-18.
242. Willette AA, Johnson SC, Birdsill AC, Sager MA, Christian B, Baker LD, et al. Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults. *Alzheimers Dement*. 2015;11(5):504-510.e1.
243. Ekblad LL, Johansson J, Helin S, Viitanen M, Laine H, Puukka P, et al. Midlife insulin resistance, APOE genotype, and late-life brain amyloid accumulation. *Neurology*. 2018;90(13):e1150-7.
244. Peters KE, Davis WA, Taddei K, Martins RN, Masters CL, Davis TME, et al. Plasma Amyloid- $\beta$  Peptides in Type 2 Diabetes: A Matched Case-Control Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(3):1127-33.
245. Lu Y, Jiang X, Liu S, Li M. Changes in Cerebrospinal Fluid Tau and  $\beta$ -Amyloid Levels in Diabetic and Prediabetic Patients: A Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:271.
246. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316-25.

247. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC; 1994.
248. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
249. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-60.
250. Maillard P, Delcroix N, Crivello F, Dufouil C, Gicquel S, Joliot M, et al. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. *Neuroradiology*. 2008;50(1):31-42.
251. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*. 2000;11(6 Pt 1):805-21.
252. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*. 2001;14(1 Pt 1):21-36.
253. Dufouil C, Dubois B, Vellas B, Pasquier F, Blanc F, Hugon J, et al. Cognitive and imaging markers in non-demented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):67.
254. Cheng C, Lin C-H, Tsai Y-W, Tsai C-J, Chou P-H, Lan T-H. Type 2 Diabetes and Antidiabetic Medications in Relation to Dementia Diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(10):1299-305.
255. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD003804.
256. Mayeda ER, Haan MN, Kanaya AM, Yaffe K, Neuhaus J. Type 2 Diabetes and 10-Year Risk of Dementia and Cognitive Impairment Among Older Mexican Americans. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2600-6.
257. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, Fenger-Grøn M, Davydow D, Waldorff FB, et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(6):612-9.
258. Shih I-F, Paul K, Haan M, Yu Y, Ritz B. Physical activity modifies the influence of apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele and type 2 diabetes on dementia and cognitive impairment among older Mexican Americans. *Alzheimers Dement*. 2018;14(1):1-9.
259. Leffondré K, Touraine C, Helmer C, Joly P. Interval-censored time-to-event and competing risk with death: is the illness-death model more accurate than the Cox model? *Int J Epidemiol*. 2013;42(4):1177-86.
260. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, Mielke MM, Kantarci K, Preboske GM, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology*. 2014;82(13):1132-41.

261. Knopman DS, Griswold ME, Lirette ST, Gottesman RF, Kantarci K, Sharrett AR, et al. Vascular Imaging Abnormalities and Cognition: Mediation by Cortical Volume in Nondemented Individuals: Atherosclerosis Risk in Communities-Neurocognitive Study. *Stroke*. 2015;46(2):433-40.
262. Rizvi B, Narkhede A, Last BS, Budge M, Tosto G, Manly JJ, et al. The effect of white matter hyperintensities on cognition is mediated by cortical atrophy. *Neurobiol Aging*. 2018;64:25-32.
263. Huang Y-T, Yang H-I. Causal Mediation Analysis of Survival Outcome with Multiple Mediators. *Epidemiol*. 2017;28(3):370-8.
264. Tchetgen Tchetgen EJ. Inverse odds ratio-weighted estimation for causal mediation analysis. *Stat Med*. 2013;32(26):4567-80.
265. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):268-74.
266. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018. Disponible sur: <https://www.R-project.org/>
267. Nguyen QC, Osypuk TL, Schmidt NM, Glymour MM, Tchetgen Tchetgen EJ. Practical guidance for conducting mediation analysis with multiple mediators using inverse odds ratio weighting. *Am J Epidemiol*. 2015;181(5):349-56.
268. Wang R, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Lövdén M, Laukka EJ, Bronge L, et al. Mixed brain lesions mediate the association between cardiovascular risk burden and cognitive decline in old age: A population-based study. *Alzheimers Dement*. 2017;13(3):247-56.
269. Grizzanti J, Corrigan R, Casadesus G. Neuroprotective Effects of Amylin Analogues on Alzheimer's Disease Pathogenesis and Cognition. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(1):11-23.
270. Erten-Lyons D, Woltjer R, Kaye J, Mattek N, Dodge HH, Green S, et al. Neuropathologic basis of white matter hyperintensity accumulation with advanced age. *Neurology*. 2013;81(11):977-83.
271. Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis*. 2015;84:22-38.
272. Moran C, Beare R, Wang W, Callisaya M, Srikanth V, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline. *Neurology*. 2019;92(8):e823-30.
273. Bentler PM, Stein JA. Structural equation models in medical research. *Stat Methods Med Res*. 1992;1(2):159-81.
274. De Stavola BL, Daniel RM, Ploubidis GB, Micali N. Mediation analysis with intermediate confounding: structural equation modeling viewed through the causal inference lens. *Am J Epidemiol*. 2015;181(1):64-80.
275. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018;14(4):535-62.



276. Rosseel Y. lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling. *J Stat Softw.* 2012;48(2):1-36.
277. Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement.* juill 2019;15(7):961-84.
278. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang H-Y, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(3):168-81.
279. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2012;69(1):29-38.
280. Craft S, Claxton A, Baker LD, Hanson AJ, Cholerton B, Trittschuh EH, et al. Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1325-34.
281. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Hölscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2011;31(17):6587-94.
282. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, Møller A, Hansen SB, Vang K, et al. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:108.
283. Kosaraju J, Holsinger RMD, Guo L, Tam KY. Linagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Mitigates Cognitive Deficits and Pathology in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2017;54(8):6074-84.
284. Biessels GJ, Verhagen C, Janssen J, van den Berg E, Zinman B, Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin on Cognitive Performance in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiorenal Comorbidities: The CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(10):1930-8.
285. Biessels GJ, Janssen J, van den Berg E, Zinman B, Espeland MA, Mattheus M, et al. Rationale and design of the CAROLINA® - cognition substudy: a randomised controlled trial on cognitive outcomes of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Neurol.* 2018;18(1):7.
286. Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald JC. The Therapeutic Potential of Metformin in Neurodegenerative Diseases. *Front Endocrinol.* 2018;9:400.
287. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, Mehta P, Steffener J, Pradabhan G, et al. Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(2):501-14.
288. Koenig AM, Mechanic-Hamilton D, Xie SX, Combs MF, Cappola AR, Xie L, et al. Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease: Pilot Data From a Randomized Placebo-controlled Crossover Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31(2):107-13.

289. Martinez-Valbuena I, Valenti-Azcarate R, Amat-Villegas I, Riverol M, Marcilla I, de Andrea CE, et al. Amylin as a potential link between type 2 diabetes and alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2019;86(4):539-51.
290. Zhu H, Tao Q, Ang TFA, Massaro J, Gan Q, Salim S, et al. Association of Plasma Amylin Concentration With Alzheimer Disease and Brain Structure in Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e199826.
291. Adler BL, Yarchoan M, Hwang HM, Louneva N, Blair JA, Palm R, et al. Neuroprotective effects of the amylin analogue pramlintide on Alzheimer's disease pathogenesis and cognition. *Neurobiol Aging*. 2014;35(4):793-801.
292. Zhu H, Xue X, Wang E, Wallack M, Na H, Hooker JM, et al. Amylin receptor ligands reduce the pathological cascade of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2017;119:170-81.
293. Simmons RK, Griffin SJ, Lauritzen T, Sandbæk A. Effect of screening for type 2 diabetes on risk of cardiovascular disease and mortality: a controlled trial among 139,075 individuals diagnosed with diabetes in Denmark between 2001 and 2009. *Diabetologia*. 2017;60(11):2192-9.
294. Simmons RK, Griffin SJ, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbæk A. Effect of population screening for type 2 diabetes and cardiovascular risk factors on mortality rate and cardiovascular events: a controlled trial among 1,912,392 Danish adults. *Diabetologia*. 2017;60(11):2183-91.
295. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2019 [Epub ahead of print].
296. Wang Q, Holmes MV, Davey Smith G, Ala-Korpela M. Genetic Support for a Causal Role of Insulin Resistance on Circulating Branched-Chain Amino Acids and Inflammation. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1779-86.

## Annexes

ANNEXE 1. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE TROUBLE COGNITIF LEGER SELON LE NATIONAL INSTITUTE ON AGING-ALZHEIMER'S ASSOCIATION (NIA-AA) ET LE DSM-5. ....	179
ANNEXE 2. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE DEMENCE/TROUBLE NEUROCOGNITIF MAJEUR SELON LE NATIONAL INSTITUTE ON AGING-ALZHEIMER'S ASSOCIATION (NIA-AA) ET LE DSM-5. ....	180
ANNEXE 3. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE DEMENCE SELON LE DSM-IV (247).....	182
ANNEXE 4. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE MALADIE D'ALZHEIMER DE LA NINCDS-ADRDA DE 1984, UTILISES DANS L'ETUDE DES TROIS-CITES. ....	183
ANNEXE 5. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE DEMENCE VASCULAIRE DE LA NINCDS-AIREN DE 1993, UTILISÉS DANS L'ÉTUDE DES TROIS-CITÉS.....	184
ANNEXE 6. DESCRIPTION DES VARIABLES D'IMAGERIE CEREBRALE EN ECHELLE NATURELLE SELON LE CENTRE D'ETUDE – ETUDE 3C.....	186

**Annexe 1. Critères diagnostiques de trouble cognitif léger selon le *National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)* et le DSM-5.**

NIA-AA (2)	DSM-5 (1)
<p>A diagnosis of MCI requires all of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Concern about a change in cognition relative to previous functioning;</li> <li>2) Impairment of one or more cognitive functions, like memory and problem solving, that is greater than expected for the person's age and education. (Memory is the function most commonly impaired among people who progress from MCI to Alzheimer's dementia.);</li> <li>3) Preserved ability to function independently in daily life, though some complex tasks may be more difficult than before;</li> <li>4) No dementia.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>A. Preuves d'un déclin cognitif modeste par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivomotrices ou cognition sociale) reposant sur :             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Une préoccupation du sujet, d'un informant fiable ou du clinicien concernant un léger déclin du fonctionnement cognitif ; et</li> <li>b. Une altération modeste des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée.</li> </ol> </li> <li>B. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec les capacités d'autonomie dans les actes du quotidien (c.-à-d. que les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments sont préservées mais un plus grand effort, des stratégies compensatoires ou un aménagement peuvent être nécessaires).</li> <li>C. Les déficits cognitifs ne doivent pas survenir exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel (delirium).</li> <li>D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (p. ex. un trouble dépressif caractérisé, une schizophrénie).</li> </ol>

**Annexe 2. Critères diagnostiques de démence/trouble neurocognitif majeur selon le *National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)* et le *DSM-5*.**

NIA-AA (3)	DSM-5 (1)
<p>Dementia is diagnosed when there are cognitive or behavioral (neuropsychiatric) symptoms that:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Interfere with the ability to function at work or at usual activities; and</li> <li>2) Represent a decline from previous levels of functioning and performing; and</li> <li>3) Are not explained by delirium or major psychiatric disorder;</li> <li>4) Cognitive impairment is detected and diagnosed through a combination of               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) history-taking from the patient and a knowledgeable informant, and</li> <li>(2) an objective cognitive assessment, either a “bedside” mental status examination or neuropsychological testing. Neuropsychological testing should be performed when the routine history and bedside mental status examination cannot provide a confident diagnosis.</li> </ol> </li> <li>5) The cognitive or behavioral impairment involves a minimum of two of the following domains:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Impaired ability to acquire and remember new information— symptoms include: repetitive questions or conversations, misplacing personal belongings, forgetting events or appointments, getting lost on a familiar route.</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>A. Preuves d’un déclin cognitif significatif par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivomotrices ou cognition sociale) reposant sur :           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Une préoccupation du sujet, d’un informant fiable, ou du clinicien concernant un déclin significatif du fonctionnement cognitif ; et</li> <li>b. Une altération importante des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée.</li> </ol> </li> <li>B. Les déficits cognitifs interfèrent avec l’autonomie dans les actes du quotidien (c.-à-d. tout au moins une aide nécessaire dans les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments).</li> <li>C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement dans le contexte d’un état confusionnel (delirium).</li> <li>D. Les altérations cognitives ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental (p. ex. un trouble dépressif caractérisé, une schizophrénie).</li> </ol>

<b>NIA-AA (3)</b>	<b>DSM-5 (1)</b>
<p>b) Impaired reasoning and handling of complex tasks, poor judgment—symptoms include: poor understanding of safety risks, inability to manage finances, poor decision-making ability, inability to plan complex or sequential activities.</p> <p>c) Impaired visuospatial abilities—symptoms include: inability to recognize faces or common objects or to find objects in direct view despite good acuity, inability to operate simple implements, or orient clothing to the body.</p> <p>d) Impaired language functions (speaking, reading, writing)—symptoms include: difficulty thinking of common words while speaking, hesitations; speech, spelling, and writing errors.</p> <p>e) Changes in personality, behavior, or comportment—symptoms include: uncharacteristic mood fluctuations such as agitation, impaired motivation, initiative, apathy, loss of drive, social withdrawal, decreased interest in previous activities, loss of empathy, compulsive or obsessive behaviors, socially unacceptable behaviors.</p>	

### **Annexe 3. Critères diagnostiques de démence selon le DSM-IV.**

- A. Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :
  - a. Un déficit de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises) ;
  - b. Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
    - i. Aphasie (perturbation du langage)
    - ii. Apraxie (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
    - iii. Agnosie (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
    - iv. Perturbation des fonctions exécutives (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)
- B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- C. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus à une des causes suivantes :
  - a. Autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner un déficit de la mémoire et du fonctionnement cognitif (p.ex. : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
  - b. Affections générales pouvant entraîner une démence (p.ex. hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH ;
  - c. Affections induites par une prise de substance.
- D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium
- E. La perturbation n'est pas expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie

## **Annexe 4. Critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer de la NINCDS-ADRDA de 1984, utilisés dans l'étude des Trois-Cités.**

### **1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :**

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini-Mental State Examination, le Blessed Dementia Scale ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

### **2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :**

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
  - normalité du liquide céphalo-rachidien
  - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
  - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

### **3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :**

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

### **4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :**

- début brutal
- déficit neurologique focal tel qu'hémi-parésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

### **5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :**

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

### **6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :**

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.



## Annexe 5. Critères diagnostiques de démence vasculaire de la NINCDS-AIREN de 1993, utilisés dans l'étude des Trois-Cités.

I. The criteria for the clinical diagnosis of *probable* vascular dementia include *all* of the following:

1. *Dementia* defined by cognitive decline from a previously higher level of functioning and manifested by impairment of memory and of two or more cognitive domains (orientation, attention, language, visuospatial functions, executive functions, motor control, and praxis), preferably established by clinical examination and documented by neuropsychological testing; deficits should be severe enough to interfere with activities of daily living not due to physical effects of stroke alone. *Exclusion criteria:* cases with disturbance of consciousness, delirium, psychosis, severe aphasia, or major sensorimotor impairment precluding neuropsychological testing. Also excluded are systemic disorders or other brain diseases (such as AD) that in and of themselves could account for deficits in memory and cognition.
2. *Cerebrovascular disease*, defined by the presence of focal signs on neurologic examination, such as hemiparesis, lower facial weakness, Babinski sign, sensory deficit, hemianopia, and dysarthria consistent with stroke (with or without history of stroke), and evidence of relevant CVD by brain imaging (CT or MRI) including *multiple large vessel infarcts* or a *single strategically placed infarct* (angular gyrus, thalamus, basal forebrain, or PCA or ACA territories), as well as *multiple basal ganglia* and *white matter lacunes*, or *extensive periventricular white matter lesions*, or combinations thereof.
3. *A relationship between the above two disorders*, manifested or inferred by the presence of one or more of the following: (a) onset of dementia within 3 months following a recognized stroke; (b) abrupt deterioration in cognitive functions; or fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits.

II. Clinical features consistent with the diagnosis of *probable* vascular dementia include the following:

- (a) Early presence of gait disturbance (small-step gait or marche a petits pas, or magnetic, apraxic-ataxic or parkinsonian gait);
- (b) History of unsteadiness and frequent, unprovoked falls;
- (c) Early urinary frequency, urgency, and other urinary symptoms not explained by urologic disease;
- (d) Pseudobulbar palsy; and
- (e) Personality and mood changes, abulia, depression, emotional incontinence, or other subcortical deficits including psychomotor retardation and abnormal executive function.

III. Features that make the diagnosis of vascular dementia uncertain or unlikely include (a) early onset of memory deficit and progressive worsening of memory deficit and progressive worsening of memory and other cognitive functions such as language (transcortical sensory aphasia), motor skills (apraxia), and perception (agnosia), in the absence of corresponding focal lesions on brain imaging; (b) absence of focal neurological signs, other than cognitive disturbance; and (c) absence of cerebrovascular lesions on brain CT or MRI.

IV. Clinical diagnosis of *possible* vascular dementia may be made in the presence of dementia (section I-1) with focal neurologic signs in patients in whom brain imaging studies to confirm definite CVD are missing; or in the absence of clear temporal relationship between dementia and stroke; or in patients with subtle onset and variable course (plateau or improvement) of cognitive deficits and evidence of relevant CVD.

V. Criteria for diagnosis of *definite* vascular dementia are

- (a) clinical criteria for *probable* vascular dementia;
- (b) histopathologic evidence of CVD obtained from biopsy or autopsy;

(c) absence of neurofibrillary tangles and neuritic plaques exceeding those expected for age; and

(d) absence of other clinical or pathological disorder capable of producing dementia.

VI. Classification of vascular dementia for research purposes may be made on the basis of clinical, radiologic, and neuropathologic features, for subcategories or defined conditions such as cortical vascular dementia, subcortical vascular dementia, BD, and thalamic dementia.

The term “AD *with* CVD” should be reserved to classify patients fulfilling the clinical criteria for possible AD and who also present clinical or brain imaging evidence of relevant CVD. Traditionally, these patients have been included with VaD in epidemiologic studies. The term “mixed dementia,” used hitherto, should be avoided.

## Annexe 6. Description des variables d'imagerie cérébrale en échelle naturelle selon le centre d'étude – Etude 3C

	3C-Dijon (n=1 741)			3C-Bordeaux (n=569)		
	Moyenne (écart-type)	Médiane (EIQ)	Min-Max	Moyenne (écart-type)	Médiane (EIQ)	Min-Max
Volume du parenchyme cérébral, cm <sup>3</sup>	753,2 (77,1)	750,3 (700,3-802,4)	507,8-1015,2	937,7 (86,1)	929,2 (882,2-994,1)	707,5-1274,8
Volume des hypersignaux de la substance blanche, cm <sup>3</sup>	5,54 (5,00)	4,106 (2,79-6,42)	0,5-53,2	4,72 (3,41)	3,82 (2,91-5,49)	1,01-39,66
Volume total intracrânien, cm <sup>3</sup>	1364,7 (135,8)	1349,2 (1267,7-1453,6)	998,1-1821,8	1185,8 (109,2)	1176,7 (1111,0-1261,2)	933,4-1550,7

Abréviation : EIQ : étendue interquartile.

